



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2016-2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**La prise d'antibiotiques chez les nourrissons peut-elle contribuer
au risque de l'obésité infantile ?**

Présentée et soutenue publiquement le 06 Juillet 2017 à 18h00
Au Pôle Formation
Par Wardaa Denmamode

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Dominique Turck

Assesseurs :

Monsieur le Professeur associé Patrick Lerouge

Monsieur le Docteur Nassir Messaadi

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Phillippe Hannequart

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs

Liste des abréviations

AGCC : Acides Gras à Chaînes Courtes

ANSES: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

DJD : Dose Journalière Définie

Dohad : Developmental origins of Health and Disease

FIAF: Fasting-Induced Adipose Factor

HDL : High Density Lipoprotein

IC : Intervalle de Confiance

IMC : Indice de Masse Corporelle

IOTF: International Obesity Task Force

LDL : Low Density Lipoprotein

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Oto-Rhino-Laryngologist

OR: Odd Ratios

PNNS : Programme National Nutrition Santé

Table des matières

1	RESUME	1
2	INTRODUCTION	3
2.1	L'obésité infantile en France.....	3
2.1.1	Prévalence de l'obésité.....	3
2.1.2	Obésité et étiologie	8
2.1.3	L'influence des premiers mois de la vie sur l'obésité infantile et les facteurs de risque	10
2.2	Pratique de l'antibiothérapie en pédiatrie en France	12
2.2.1	Evolution de L'antibiothérapie en France.....	13
2.2.2	Consommation antibiotiques en ville.....	15
2.2.3	Prescription d'antibiotiques chez les enfants	16
2.3	Objectifs de la thèse	16
3	METHODES	18
3.1	Stratégie de Recherche.....	18
3.2	Critère de sélection des articles.....	20
3.3	Résultats de la recherche bibliographique.....	21
	23
4	RESULTATS : L'antibiothérapie en pédiatrie et le risque de surpoids ou obésité infantile.....	24
4.1	L'antibiothérapie avant six mois quasi-systématiquement associé à une augmentation du risque de l'obésité	25
4.2	Des effets sur le risque de l'obésité plus modérés au-delà de six mois et dépendants de la fréquence d'utilisation et du type d'antibiotiques.....	28
4.3	Est-ce les infections ou les antibiotiques via le microbiote qui serait le facteur clé dans le processus de programmation métabolique ?.....	31
5	DISCUSSION ET CONCLUSIONS	34
5.1	Le microbiote intestinal et son rôle potentiel dans l'obésité.....	34
5.1.1	L'équilibre fragile du microbiote durant la première année de la vie.	34
5.1.2	L'équilibre du microbiote et son association avec la santé	36
5.1.3	Les capacités métaboliques et régulatrices du microbiote en font un acteur clé dans le mécanisme de l'obésité.	38
5.2	Les probiotiques et prébiotiques peuvent t-ils modérer l'effet des antibiotiques	41
5.3	Conclusions.....	43
6	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	44

Tables et Figures

Figure 1: Cartographie mondiale de l'IMC moyen (Kg/m ²) chez les hommes (A) et femmes (B) adultes de plus de 18 ans	6
Figure 2: Le nombre croissant des enfants en surpoids dans le monde.....	7
Figure 3: Evolution de la consommation d'antibiotiques en ville en France. La consommation est présentée en nombre de doses définies journalières pour 1000 habitants et par jour.....	14
Figure 4: Les principaux diagnostics associés aux prescriptions d'antibiotiques..	15
Figure 5: l'équation de recherché utilise pour Pubmed et Cochrane.	20
Figure 6: Flowchart des articles sélectionnés	23
Figure 7: Influence de la fenêtre d'exposition aux antibiotiques sur la prise de poids.	26
Figure 8: Effet des antibiotiques sur le risque de l'obésité est dépendant du type d'antibiotique.	30
Figure 9: Rôle du microbiote sur l'obésité et le métabolisme (adapté de sook-Park JI 2013 pghn.org)	41
Figure 10: Synthèse de données analysées dans le cadre de la thèse.....	44

Tableau 1: Tendence de consommations d'antibiotiques dans les pays de la communauté européenne (2011-2015)	13
Tableau 2: Synthèse des études ayant étudié le lien entre l'antibiothérapie en pédiatrie et le risque de l'obésité infantile	33
Tableau 3: L'antibiothérapie altère le microbiote des nourrissons.....	35
Tableau 4: <i>Potentiel lien entre le microbiote au début de la vie et le risque de l'obésité</i>	38

1 1 RESUME

2 **La prise d'antibiotiques chez les nourrissons peut-elle contribuer au risque de** 3 **l'obésité infantile ?**

4 L'obésité et le surpoids deviennent des problèmes de santé publique majeure. Le
5 nombre de nourrissons et de jeunes enfants en surpoids ou obèses dans le monde a
6 augmenté de 10 millions de 1990 à 2013. L'utilisation d'antibiotique est extrêmement
7 répandue chez les enfants en bas âges pour des raisons d'infections respiratoires ou
8 de la sphère ORL. Les recommandations d'antibiothérapie visent depuis longtemps à
9 diminuer l'utilisation massive de cet outil thérapeutique notamment en raison de
10 l'émergence des pathogènes multi-résistants. Utilisé dans les années 50 comme
11 facteurs de croissance dans le monde animale, les antibiotiques sont suspectés
12 d'augmenter le risque de l'obésité infantile en altérant le microbiote intestinal. Les
13 études récentes sur la transplantation du microbiote semblent de plus en plus
14 démontrer son rôle causatif dans le développement de l'obésité. L'impact des
15 antibiotiques sur le microbiote encore immature des nourrissons étant plus important,
16 les conséquences sur le risque de l'obésité pourrait être encore plus élevés.
17 Plusieurs études épidémiologiques regroupant plus de 500000 sujets ont évalué
18 l'influence de l'antibiothérapie en pédiatrie sur la prise de poids. Ces études
19 convergent sur le fait que l'exposition aux antibiotiques avant six mois semble être un
20 facteur de risque pour l'obésité infantile alors que des expositions plus tardives ont
21 un effet modéré. Le type d'antibiotique utilisé et la fréquence d'exposition semblent
22 être des facteurs clés dans ce processus. Même s'il reste encore des questions en
23 suspens, ces données nouvelles pourraient amener la communauté médicale à
24 reconsidérer les raisons et fréquences des prescriptions chez les nourrissons.
25 L'objectif principal de cette thèse vise à faire un état des lieux sur l'antibiothérapie

- 1 durant les deux premières années de vie et son impact possible sur le risque de
- 2 l'obésité infantile. Avant de conclure nous apporterons un éclairage sur le rôle du
- 3 microbiote dans le processus de l'obésité.

1 2 INTRODUCTION

2 2.1 L'obésité infantile en France

3 2.1.1 Prévalence de l'obésité

4 L'Obésité est un problème de santé publique majeur en France et dans le
5 monde et, est un facteur de risque important de nombreuses pathologies. L'obésité
6 est définie par l'organisation mondiale de la santé (OMS) comme une accumulation
7 anormale ou excessive de graisse corporelle qui représente un risque pour la santé.

8 En pratique, l'obésité est définie par l'Indice de masse corporelle (IMC) qui
9 correspond à la formule poids (kg) sur taille² (1). L'IMC reflète la corpulence et, est le
10 meilleur critère diagnostique de l'obésité (2). Chez les adultes de 16 à 65 ans il existe
11 des valeurs de référence de l'IMC, établi par l'OMS. On parle de surpoids pour un
12 IMC >25 et d'obésité pour un IMC >30.

13 L'IMC varie en fonction de l'âge. Chez l'enfant, il n'est pas possible de se reporter,
14 comme chez l'adulte, à une valeur de référence unique de l'IMC. Dans cette
15 population, l'IMC est interprété à l'aide de courbes de corpulence en fonction de l'âge
16 et du sexe.

17 La corpulence varie au cours de la croissance de manière physiologique. Elle
18 augmente la première année de vie, puis diminue et atteint un minimum, en moyenne
19 vers 5-6 ans ; avant de commencer une croissance progressive de l'adolescence à
20 l'âge adulte. Le point le plus bas de l'IMC sur la courbe (le creux), présent
21 physiologiquement vers l'âge de 5-6 ans, est appelé rebond d'adiposité. L'âge du
22 rebond d'adiposité est corrélé à l'adiposité à l'adolescence et à l'âge adulte : plus le
23 rebond est précoce, plus le risque d'obésité future est élevé. La diminution de l'IMC
24 entre un et six ans, traduit une diminution physiologique de l'adiposité, pouvant
25 entraîner une impression clinique parfois trompeuse. En effet un enfant d'un an, peut

1 sembler un peu trop « fort » alors que sa corpulence sera normale. À l'inverse un
2 enfant de six ans avec une corpulence normale paraîtra plus mince. D'où
3 l'importance de tracer les courbes de corpulence. Il existe plusieurs courbes de
4 référence établies selon les méthodes différentes et des populations différentes.

5

6 (i) Les courbes internationales

7 *International Obesity Task Force :*

8 L'IOTF (International Obesity Task Force) a élaboré en 2000 une définition du
9 surpoids et de l'obésité chez l'enfant, en utilisant des courbes de l'IMC établies à
10 partir de données recueillies dans six pays disposant de larges échantillons
11 représentatifs (3). Selon la définition de l'IOTF le surpoids se situe entre le centile
12 IOTF-25 et le centile IOTF-30. On parle d'obésité pour un IMC supérieur au centile
13 IOTF-30.

14

15 *OMS :*

16 Les courbes de l'OMS ont été élaborées à partir de la croissance d'enfants en bonne
17 santé de milieux favorisés des quatre continents et allaités au sein exclusivement
18 pendant 4 mois (4).

19

20 (ii) Courbes de corpulence françaises:

21 Les courbes de corpulence françaises ont été initialement été établies en 1982 à
22 partir de données de l'étude séquentielle de la croissance réalisée par le centre
23 d'étude et du développement de la croissance de l'enfant. Cette étude porte sur les
24 sujets depuis leur naissance (1955) jusqu'à l'âge adulte (1979). Ces courbes ont été

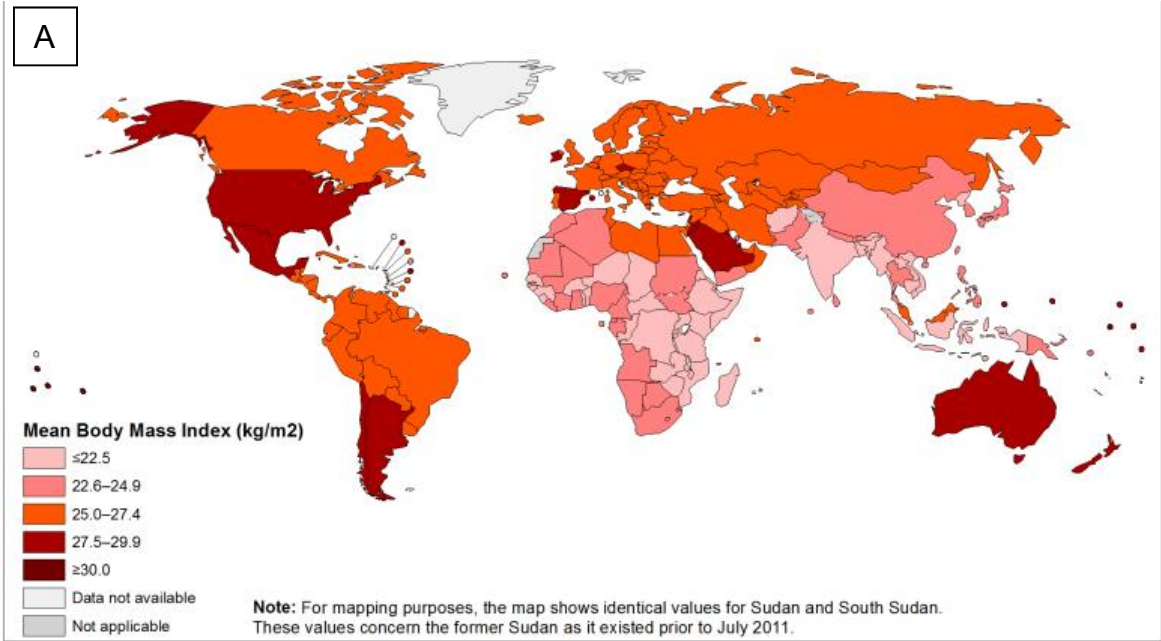
1 une première fois réactualisées en 1991 et figurent depuis 1995 dans le carnet de
2 santé des enfants (5).

3 En 2010 dans le cadre du deuxième PNNS (programme national nutrition
4 santé) les courbes de références françaises ont été réactualisées en intégrant aux
5 courbes existantes la courbe correspondant au seuil IOTF-30 et au seuil IOTF-25.

6

7 **Obésité à l'échelle mondiale** :

8 Selon les estimations mondiales de l'OMS, en 2014, le surpoids dans le
9 monde est estimé à 1,9 milliards de personnes ayant 18 ans et plus avec plus de 600
10 millions d'obèses. Ceci représente 39% de la population adulte de plus de 18 ans en
11 surpoids et 13 % d'obèses. Le nombre de personnes obèses a plus que doublé de
12 1980 à 2014 (6). Si la prévalence du surpoids continue à augmenter au même
13 rythme, les prédictions de surpoids pour 2030 seraient aux alentours de 3,3 milliards
14 personnes.



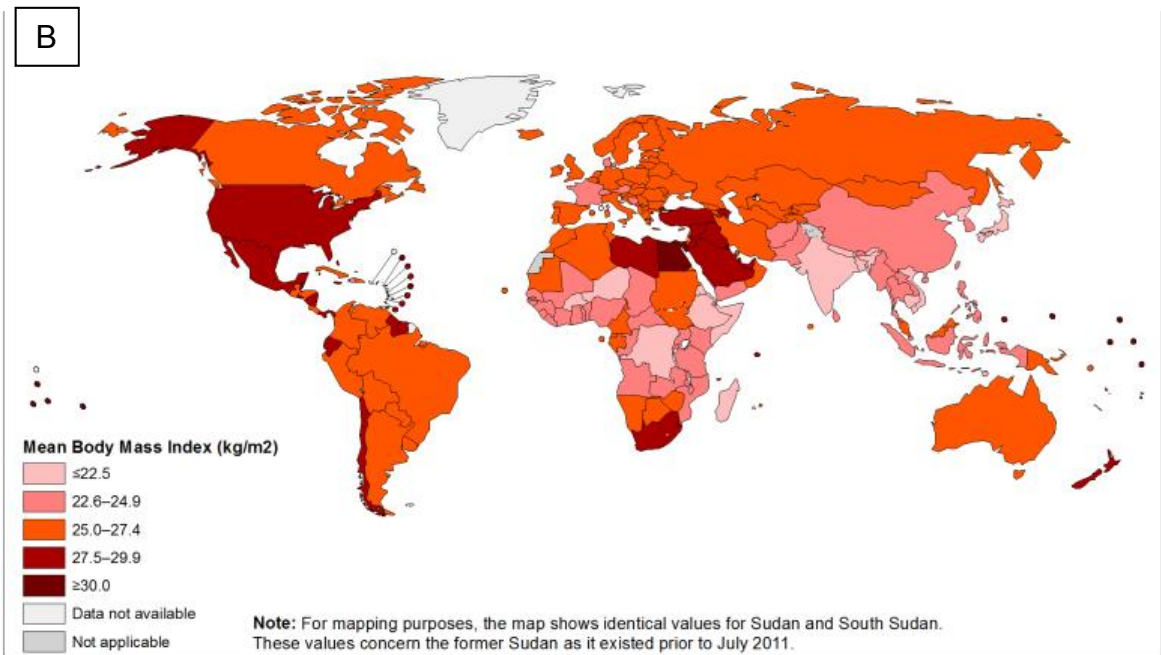
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
Map Production: Information Evidence and Research (IER)
World Health Organization

 **World Health Organization**
© WHO 2016. All rights reserved.

1

2



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
Map Production: Information Evidence and Research (IER)
World Health Organization

 **World Health Organization**
© WHO 2016. All rights reserved.

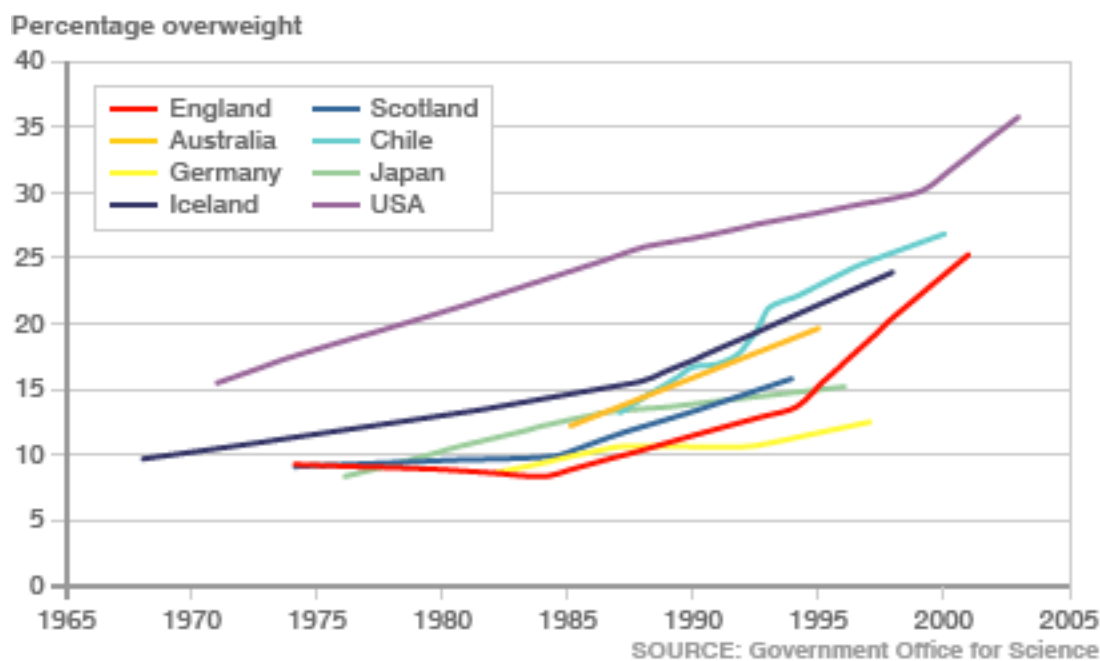
3

4 **Figure 1: Cartographie mondiale de l'IMC moyen (Kg/m²) chez les hommes (A) et femmes**

5 **(B) adultes de plus de 18 ans**

6

1 L'obésité infantile dans le monde est aussi en progression. La prévalence du
 2 surpoids et de l'obésité infantile a augmenté de 10 millions de 1990 à 2013 (7).
 3 Selon les dernières estimations, en 2014 le nombre d'enfants en dessous de 5 ans
 4 en surpoids ou obèses est estimés à 41 millions. Si cette tendance se maintient,
 5 l'obésité infantile atteindra 70 millions d'enfants en 2025 (8).



6
 7 **Figure 2: Le nombre croissant des enfants en surpoids dans le monde**

8
 9 **Obésité en France**

10 En France depuis 15 ans l'étude Obépi analyse, tous les 3 ans, la prévalence
 11 du surpoids et de l'obésité en France. La dernière étude Obépi/Roche, a été réalisée
 12 de janvier à mars 2012 sur 25714 individus âgés de 18 ans et plus, représentatifs de
 13 la population française. Elle note que 32,3% des plus de 18 ans, soit 14,8 millions
 14 de personnes, sont en surpoids et 15% soit 6,9 millions sont obèses. De 1997 à
 15 2012, on observe presque un doublement de la population adulte obèse, passant de
 16 8% à 15%. La prévalence de l'obésité morbide est passée de 0,3 % en 1997 à 1,2 %
 17 en 2012.

1 La prévalence de l'obésité est plus élevée chez les femmes : 15,7 % contre
2 14,3 % chez les hommes. Le surpoids est quant à lui plus fréquent chez les hommes
3 : 38,8 % contre 26,3 % chez les femmes (9)

4

5 **Obésité infantile en France**

6 Les données concernant l'obésité infantile en France reste limitée. Le surpoids
7 et l'obésité infantile continue d'augmenter depuis les années 70. A la fin des années
8 70 la prévalence du surpoids chez les enfants de 5 à 12 ans était de 6%. On note
9 une augmentation progressive de ce pourcentage à 10 % au début des années 90
10 puis a 13 % en 1996 (10). Les dernières données internationales collectées par
11 IASO (International Association for the Study of Obesity) en 2010 montrent que 15%
12 des enfants sont en surpoids ou obèses en France (11). Concernant la tranche
13 d'âge spécifique des 7-9 ans, une étude réalisée dans les Écoles primaires en 2000
14 retrouvait une prévalence du surpoids a 18,1 % incluant 3,8 % d'obèses (10). Cette
15 étude a été reconduite en 2007 et on note une stabilisation de cette prévalence entre
16 2000 et 2007 avec une prévalence du surpoids a 15,8% et 2,8 % d'obésité (12).

17

18 **2.1.2 Obésité et étiologie**

19 Le surpoids et l'obésité sont des pathologies complexes et multifactorielles.
20 Hormis les causes intrinsèques de l'obésité tel que l'obésité mono génétique,
21 l'obésité endocrinienne (syndrome cushing, hypothyroïdie) et l'obésité syndromique
22 (tel que le prader willi, syndrome de l'x fragile, syndrome de cohen), la cause la plus
23 fréquente d'obésité reste l'obésité dite commune.

24 Plusieurs facteurs ont été clairement identifiés comme facteurs associés à
25 l'obésité commune tel que les facteurs génétiques, socio-économiques, facteurs

1 périnataux et environnementaux. L'interaction de ces facteurs entre eux favorise
2 l'épidémie d'obésité. D'autres facteurs moins connus sont en cours d'études.

3

4 **L'obésité parentale et diabète maternelle.**

5 Les enfants de parents obèses ont un risque majoré de développer une
6 obésité et des complications métaboliques l'âge adulte (13) (14). Une revue de la
7 littérature publiée en 2005 sur la base de 26 études a positionné le surpoids parental
8 comme étant le facteur de risque le plus important de l'obésité et du surpoids de
9 l'enfant (15). Cependant l'obésité maternelle a une influence plus forte sur le risque
10 d'obésité infantile que l'obésité paternelle (16). L'influence prépondérante de la mère
11 s'explique par le fait que la femme enceinte obèse a un taux sanguin de cytokines
12 élevé ce qui pourrait altérer l'échange entre le fœtus et le placenta résultant à un
13 apport nutritionnel élevé pour le fœtus (17) (18). De plus les femmes obèses ont une
14 lipidémie et une glycémie plus importantes que les femmes normo pondérale. Cet
15 apport d'énergie supplémentaire dans la période prénatale, conduirait à des
16 changements permanents dans le métabolisme du futur enfant ainsi qu'une altération
17 de la régulation de la prise alimentaire (19) (20) (21).

18 Le diabète maternel, gestationnel ou préexistant est associé à un risque
19 majoré de diabète chez l'enfant (22). Il a aussi été démontré que les enfants nés de
20 mères diabétiques avaient une masse grasse à la naissance supérieure aux enfants
21 nés de mères non diabétiques, indépendamment de leur poids de naissance (23).

22 **Activité physique, sédentarité et habitude alimentaire.**

23 Chez l'enfant il existe une corrélation forte entre sédentarité et obésité. Les
24 activités sédentaires telles que la télévision et les jeux vidéo augmentent le temps

1 d'inactivité des enfants. De plus le grignotage souvent associé à ces activités
2 sédentaires augmente significativement les apports caloriques alimentaires qui au
3 totale vont exercer un effet délétère sur la balance énergétique.

4 Une étude faite sur une cohorte de 17000 enfants uniques en Grande
5 Bretagne a démontré qu'il existe une plus grande proportion d'enfants parmi les
6 obèses de moins de 5 ans ayant été diversifié avant l'âge de 3 mois. Ils prennent
7 moins de petit déjeuner et mangent moins de fruits et légumes par semaine que les
8 autres. Cette étude a aussi mis en avant le fait qu'il existe une proportion élevée
9 d'enfants obèses parmi les enfants qui regardent la télévision plus de 3 heures par
10 jour et qui préfèrent les activités d'intérieur comme que la lecture ou encore le dessin
11 (24).

12

13 2.1.3 L'influence des premiers mois de la vie sur l'obésité infantile et les facteurs de 14 risque

15 La croissance de l'enfant dans les premiers mois de la vie est cruciale car il a
16 été démontré qu'elle peut prédisposer l'enfant à des maladies cardiovasculaires, au
17 surpoids et obésité infant et à d'autres maladies chroniques. Cette corrélation entre
18 les évènements au début de la vie et les risques de maladie plus tard est regroupé
19 sous la terminologie anglo-saxon de DoHaD « Developmental origins of Health and
20 Disease »(25). De nombreuses études montrent que la croissance et le
21 développement précoce du nourrisson peut impacter sur son statut pondéral durant
22 l'enfance. Dans le cohorte MEFAB au Pays bas il a été démontré que le surpoids à
23 12 ans peut être retracé durant les deux premières années de la vie sur la base des
24 IMC (26).

25 L'influence importante des premiers mois de la vie pourrait s'expliquer par le

1 fait que le nombre de cellules adipocytaires se détermine probablement dans cette
2 période. Il a été démontré que les individus obèses ont un nombre élevé de cellules
3 adipocytaires durant les premières années de la vie et cela ne change pas quand ils
4 deviennent adultes (27).

5 Le risque qu'un enfant obèse le demeure à l'âge adulte augmente lorsque
6 l'obésité infantile persiste avec l'âge. Il est de 50 % à 6 ans et 80 % à 12 ans (28). Un
7 adolescent obèse a 70 % de risque de rester obèse une fois adulte (29).

8 L'obésité et le surpoids augmentent fortement le risque de développer les
9 maladies cardiovasculaires à l'âge adulte. Les facteurs de risques cardiovasculaires
10 tels que l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, et le diabète de type 2 sont déjà
11 présents chez les enfants obèses (30).

12 Tout comme chez l'adulte, l'obésité est un facteur de risque d'hypertension
13 artérielle primaire chez les enfants (31) (32). L'augmentation de la pression artérielle
14 serait fortement associée à l'IMC chez les enfants (32).

15 L'insulino-résistance et l'hyperinsulinisme sont les anomalies les plus
16 communes chez les enfants et adolescents obèses. Ceci conduit à une intolérance
17 au glucose qui est la première étape du diabète de type 2. La prévalence de
18 l'intolérance au glucose chez les enfants et adolescents obèses varient entre 15 et
19 20 % (33) (34) (35). Alors que traditionnellement le diabète de type 2 est associé
20 aux adultes, depuis quelques années, le diabète devient un problème pédiatrique
21 affectant les enfants à partir de 6 ans (36).

22 Les enfants en surpoids ou obèses ont un risque élevé d'avoir un profil lipidique
23 anormal d'autant plus s'ils ont un pourcentage élevée d'adiposité (37) ou une
24 augmentation de tour de taille (38) (39) (40) (41). Le profil lipidique montre un taux
25 élevé de triglycérides et de HDL cholestérol (39) (40) (41). Le taux de LDL est

1 généralement normal mais il existe des modifications qualitatives des particules de
2 LDL qui deviennent plus petit, plus dense et plus athérogène (42).

3 Les premiers stades du développement de l'athérosclérose sont présents chez
4 les enfants obèses. La dysfonction endothéliale est la première étape dans le
5 processus de l'athérosclérose (43). L'épaisseur Intima /media des artères
6 périphériques sont un marqueur d'athérosclérose et chez les enfants et adolescents
7 obèses, il existe une augmentation de épaisseur intima / media (44).

8

9 **2.2 Pratique de l'antibiothérapie en pédiatrie en France**

10 Les antibiotiques figurent parmi les médicaments les plus prescrits en France et
11 dans le monde. En santé humaine plus de 90 % des antibiotiques sont prescrits en
12 médecine de ville et 7 % en médecine hospitalière. Au niveau Européen, La France
13 est le quatrième plus gros consommateur d'antibiotiques derrière La Grèce, La
14 Chypre et La Roumanie. La consommation en antibiotique est supérieure à la
15 moyenne européenne d'environ 30 %. En 2015, la dose journalière définie (DJD) par
16 1000 habitants était de 29,9 alors que la moyenne européenne était de 22,4. En
17 France, nous consommons plus de 2 fois plus d'antibiotiques que les pays
18 européens qui en consomment le moins notamment aux Pays Bas, ou le DJD par
19 habitant est de 10,7. On note aussi que sur les dernières années, la consommation
20 en France a légèrement augmentée alors que parmi les autres gros consommateurs
21 de l'Europe de l'ouest tel que la Belgique l'Italie et le Luxembourg la tendance est
22 plutôt à la diminution (45).

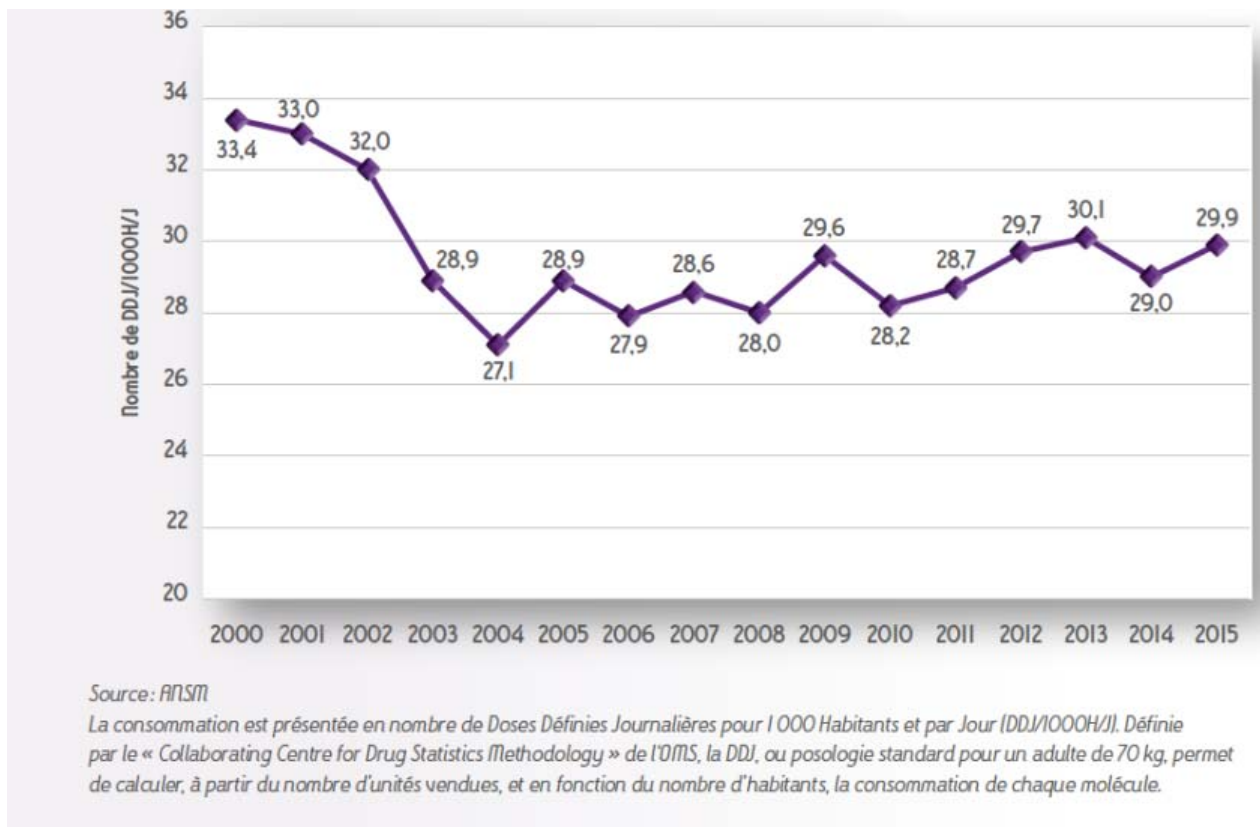
Country	2011	2012	2013	2014	2015	Trends in antimicrobial consumption, 2011–2015	Average annual change 2011–2015	Statistically significant trend
Netherlands	11.4	11.3	10.8	10.6	10.7		-0.21	<
Estonia	12.2	11.7	11.7	11.7	11.6		-0.11	
Sweden	14.3	14.1	13.0	13.0	12.3		-0.51	<
Latvia	12.8	13.0	13.5	12.6	13.3		0.06	
Austria	14.5	14.0	16.3	13.9	14.0		-0.12	
Germany	13.9	14.8	15.7	14.6	14.3		0.07	
Slovenia	14.4	14.3	14.5	14.2	14.5		0.01	
Norway	16.5	16.9	16.2	15.9	15.8		-0.24	
Denmark	17.4	16.4	16.4	15.9	16.1		-0.32	
Lithuania	19.0*	16.2	18.5	16.0	16.7			N/A
Hungary	15.9	15.0	15.5	16.2	17.0		0.33	
Finland	20.1	19.5	18.3	18.1	17.2		-0.71	<
Czech Republic	18.5	17.5	19.0	19.2	19.6		0.38	
Iceland	22.3*	22.1*	21.9*	19.3	19.9			N/A
United Kingdom	18.8	20.1	20.6	20.8	20.1		0.35	
Portugal (a)	23.2	22.7	19.6†	20.3†	21.3†			N/A
Bulgaria	19.5	18.5	19.9	21.2	21.4		0.67	
Croatia	19.4	21.7	21.1	21.4	21.8		0.45	
Malta	23.4	22.5	23.8	23.7	22.2		-0.14	
Spain	20.9†	19.7†	20.3†	21.6†	22.2†		0.47	
EU/EEA	21.5	21.7	22.2	21.9	22.4		0.19	
Slovakia	23.8*	20.0	23.6	20.9	24.5			N/A
Ireland	22.6	23.0	23.8	23.1	25.6		0.60	
Poland (a)	21.7†	22.9	23.6	22.8	26.2			N/A
Luxembourg	27.8	27.7	27.7	25.8	26.3		-0.48	
Italy	28.2	27.6	28.6	27.8	27.5		-0.12	
Belgium	29.0	29.8	29.6	28.4	29.2		-0.09	
France	28.7	29.7	30.1	29.0	29.9		0.18	
Cyprus	32.0*	29.7*	28.3*	26.1*	31.1*		-0.54	
Romania	30.9*	30.4*	31.6*	31.2*	33.3*		0.56	
Greece	35.7	32.5	32.2	35.1	36.1		0.34	

1
2 **Tableau 1: Tendance de consommations d'antibiotiques dans les pays de la**
3 **communauté européenne (2011-2015)**

4
5 2.2.1 Evolution de L'antibiothérapie en France

6 Ayant connu une baisse en 2000 suite à la mise en place d'un plan de
7 réduction national, la consommation d'antibiotique en France est désormais à la
8 hausse. Entre 2000 et 2015 la consommation globale d'antibiotique a diminué
9 de 11,4 %. Cependant à partir de 2010 on note une augmentation de 5,4 %. Cette
10 augmentation provient du secteur de ville principalement, car la consommation à

1 l'hôpital s'est stabilisée(46).



2

3 **Figure 3: Evolution de la consommation d'antibiotiques en ville en France. La**

4 *consommation est présentée en nombre de doses définies journalières pour 1000 habitants*

5 *et par jour.*

6 Au début des années 2000, la consommation d'antibiotiques en ville était

7 élevée en France avec une consommation estimée à 33,4 DJD. De 2000 à 2005 on

8 note une diminution significative de la consommation d'antibiotiques avec un DJD

9 passant de 33,4 à 27,1 (Figure 3). Elle coïncide avec la mise en place du premier

10 plan « antibiotique » et avec le lancement de la première campagne de l'assurance

11 maladie, visant à diminuer la consommation des antibiotiques. Entre 2005 et 2010 on

12 note une évolution en « dent de scie » qui se traduit néanmoins par une moindre

13 consommation d'antibiotiques (-2,4% entre 2005 et 2010). Depuis 2010, il existe une

14 tendance à l'augmentation de la consommation d'antibiotiques, +5,4 % entre 2010 et

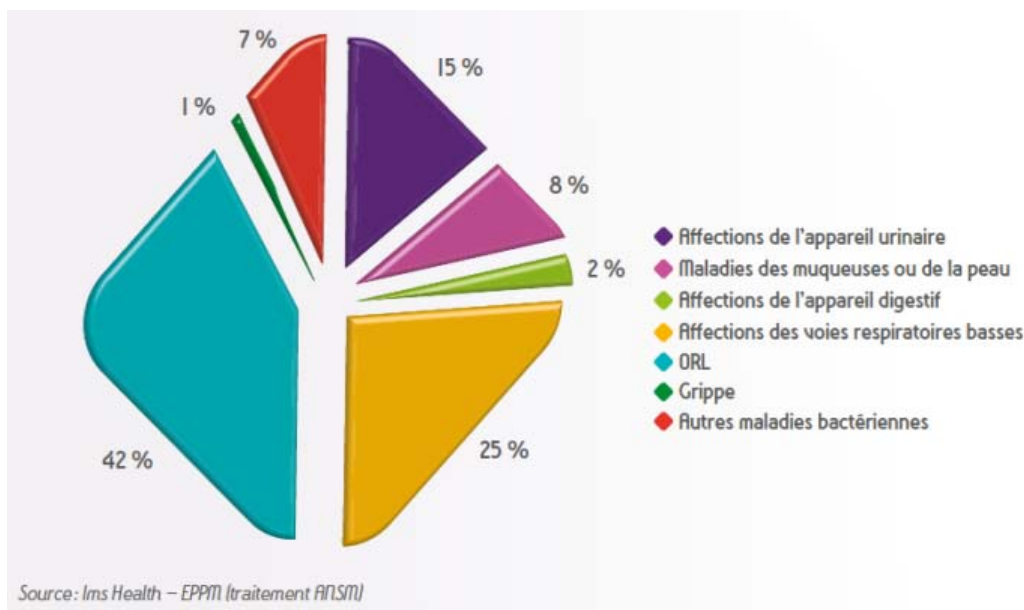
1 2015 (46). Au totale sur une période de dix ans entre 2004 et 2014 la consommation
2 en ville a augmenté de 7%. L'incidence des pathologies hivernales et des syndromes
3 grippaux peuvent en partie expliquer cette progression.

4

5 2.2.2 Consommation antibiotiques en ville

6 La consommation d'antibiotiques en ville représente 93%, en volume, de la
7 consommation totale d'antibiotiques. 67 % des prescriptions d'antibiotiques
8 effectuées en ville sont en rapport avec des infections respiratoires basses ou de la
9 sphère ORL bien que ces infections sont dans la majorité des cas, d'origines virales.
10 Les infections de l'appareil urinaire, et les otites constituent le deuxième et troisième
11 motif de prescriptions (46). On note aussi qu'en ville 71% des antibiotiques sont
12 prescrits par les médecins généralistes.

13



14

15 **Figure 4: Les principaux diagnostics associés aux prescriptions d'antibiotiques**

16

17 En ville les pénicillines représentent la classe d'antibiotiques la plus prescrite.

18 L'amoxicilline représente 37,1 % des antibiotiques prescrits (47) suivi de l'association

1 amoxicilline-acide clavulanique. Les macrolides représentent la deuxième classe la
2 plus consommée. Parmi les autres antibiotiques prescrits on retrouve les Quinolones,
3 les Tétracyclines et les Céphalosporines de 3ème génération.

4

5 2.2.3 Prescription d'antibiotiques chez les enfants

6 La prescription d'antibiotique chez les enfants de moins de 6 ans
7 représentent 21 % de la prescription totale d'antibiotiques prescrits par les
8 généralistes alors que les enfants représentent environ 7,5% de la population totale
9 (48). L'antibiothérapie chez les enfants n'est pas toujours prescrit en suivant les
10 recommandations. Une étude française de 2012, a étudié la prescription en ville
11 d'antibiotiques chez les enfants de 3 mois à 15 ans hospitalisés après une première
12 prescription d'antibiotique en ville. Elle démontre que 75% des prescriptions
13 d'antibiotiques chez les enfants sont inappropriées. Dans 60% de cas,
14 l'antibiothérapie était non conforme aux recommandations, et dans 15% de cas non
15 indiqué. Les principales raisons indiquées par les prescripteurs, pour lequel
16 l'antibiothérapie a été prescrite hors recommandations étaient la difficulté de
17 l'évaluation à 48h (84%), le terrain fragile (71%), et la pression parentale (33%). En
18 outre dans 15% des cas de prescriptions, des effets secondaires liés à
19 l'antibiothérapie ont été reportés (49).

20

21 **2.3 Objectifs de la thèse**

22 Le phénomène de l'obésité semble impliquer des facteurs environnementaux en
23 outre des facteurs plus endogènes tels que la génétique. Le traitement antibiotique,
24 en constante augmentation en France, chez les enfants est suspecté, de promouvoir
25 l'obésité infantile. L'objectif de cette thèse consiste à mettre en évidence si

1 l'utilisation des antibiotiques chez les enfants en bas âge peut être considérée
2 comme un facteur de risque de l'obésité. Pour cela nous allons faire une revue de la
3 littérature sur la base des études observatoires publiées entre 2007 et 2017. Afin
4 d'approfondir cette hypothèse, le deuxième objectif consiste à apporter un éclairage
5 sur le rôle potentiel du microbiote sur le métabolisme de l'enfant.

1 3 METHODES

2 Ce travail est une revue de littérature sur le risque d'obésité dans l'enfance chez les
3 enfants ayant pris une antibiothérapie dans les 2 premières années de vie.

4 Le travail de recherche a été fait par 2 chercheurs et l'analyse des articles par 1
5 chercheur, l'auteur de la thèse.

6

7 3.1 Stratégie de Recherche

8 Nous avons déterminé les notions nécessaires par rapport à notre question de
9 recherche : **La prise d'antibiotiques chez les nourrissons peut-elle**

10 **contribuer au risque d'obésité infantile ?**

11

12 ✓ **Patient concernés** : Nourrissons

13 ✓ **Intervention** : antibiothérapie dans les 2 premières années de vie

14 ✓ **Comparateur** : Nourrissons ayant reçu une antibiothérapie versus nourrissons
15 n'ayant pas reçu d'antibiothérapie

16 ✓ **Outcome** : Obésité dans l'enfance. Enfance (0-12 ans)

17

18 Les 3 notions nécessaires sont : **Obésité infantile, antibiothérapie et**
19 **nourrissons.**

20 Nous avons, dans un premier temps, recherché dans la base de données SUDOC
21 (système universitaire de documentation), si un travail de thèse traitant du même
22 sujet a été fait. SUDOC recense l'ensemble des thèses produites en France. Nous
23 n'avons pas trouvé de thèse traitant de ce sujet.

24 Nous avons ensuite fait une recherche par mots clés dans des bases de données
25 internationales couvrant la médecine et la science. La recherche a été faite en

1 anglais. Les bases de données que nous avons choisies sont :

2 ✓ *Medline, via l'interface pubmed*

3 ✓ *The Cochrane Library*

4 Nous avons déterminé les mots clés et les Termes Mesh nécessaires pour
5 construire l'équation de recherche:

6

7 I. **Obésité infantile**

8 Mots clés : « childhood obesity » ou « obesity », « pediatric obesity », « body
9 mass index », « weight gain », « overweight »

10 Les termes Mesh se rapportant à l'obésité sont « obesity », « pediatric
11 obesity », « body mass index », « weight gain »

12

13 II. **L'antibiothérapie**

14 Mots clés : antibiotics, anti bacterial agents.

15 Le terme Mesh se rapportant à l'antibiothérapie est « anti-bacterial agents »

16

17 III. **Nourrissons**

18 IV. Mots clés : Children, child et infant.

19 V. Les termes Mesh se rapportant à cette notion sont « child » et « infant »

20

21 La recherche a été effectuée entre Janvier et Février 2017 avec une veille

22 bibliographique jusqu'au 10 Avril 2017.

23

24

BASE DE DONNEES	EQUATION DE RECHERCHE
Medline	("Obesity"[Mesh] OR "Overweight"[Mesh] OR "body mass index" [Mesh] OR "weight gain" [Mesh] OR "childhood obesity ") AND ("Anti-Bacterial Agents"[Mesh] OR antibiotic*) AND ("Infant"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR child*)
Cochrane Library	(obesity OR "weight gain" OR "paediatric obesity" OR "overweight" OR "body mass index") AND (antibiotic OR "antibacterial agents") AND (child OR infant)

1

2 **Figure 5: l'équation de recherché utilise pour Pubmed et Cochrane.**

3 La deuxième étape est une recherche manuelle avec les mots clés. La recherche a
4 été faite dans plusieurs revues scientifiques dont JAMA pediatrics, International
5 Journal of obesity, Journal of Pediatrics. Nous avons aussi fait une recherche dans
6 la littérature grise, notamment dans la base de données SIGLE (System for
7 Information on Grey Literature in Europe)

8

9 **3.2 Critère de sélection des articles**

10 **a) Période d'études :** Nous avons limité notre recherche aux articles datant des
11 10 dernières années.

12 **b) Les critères d'inclusion des articles :**

1 ✓ Population : nourrissons ayant reçu une antibiothérapie durant les 2 premières
2 années de vie

3 ✓ Thème : effet de l'antibiothérapie sur l'obésité durant l'enfance (jusqu'a 12
4 ans)

5

6 **c) Les critères d'exclusion des articles étaient**

7 ✓ Articles traitant d'une antibiothérapie spécifique

8 ✓ Articles concernant une antibiothérapie dans la période prénatale.

9 ✓ Articles se limitant à une population particulière d'enfants, par exemple, des
10 enfants avec un poids de naissance inférieur à 2,5 kg.

11 **d) Langues :** Seules les articles en Langues anglaise ou française ont été
12 retenus.

13 **e) Tous les types d'études ont été inclus sauf les éditoriaux.**

14 **f) Processus de sélection des articles : La sélection des articles s'est faite en**
15 **trois étapes**

16 ✓ une première analyse par lecture des titres

17 ✓ une deuxième analyse par lecture du résumé des articles

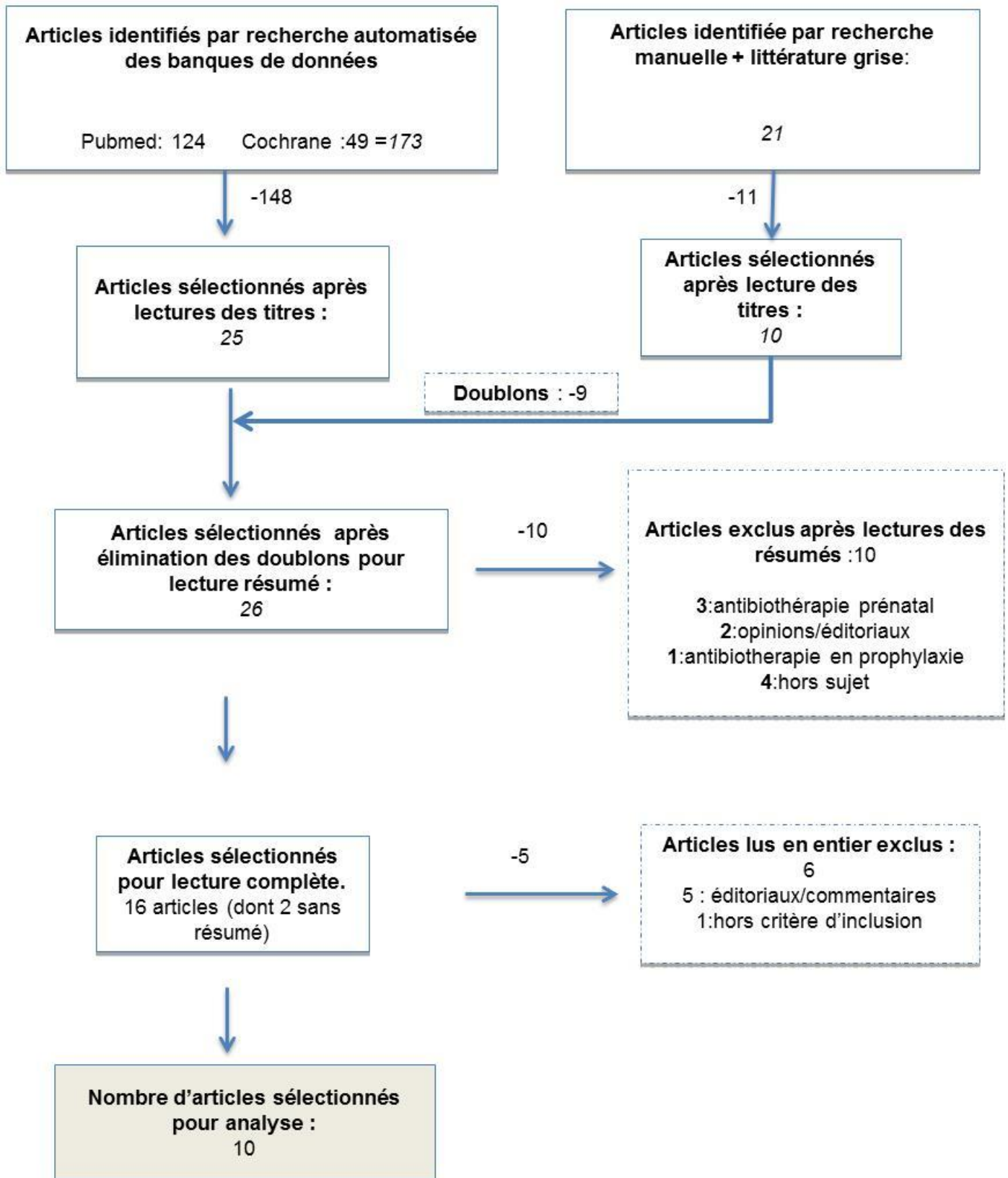
18 ✓ une troisième analyse par lecture du corps des articles, avec sélection de
19 ceux correspondant aux critères d'inclusion prédéfinis.

20 **3.3 Résultats de la recherche bibliographique**

21 Un total de 194 articles a été obtenu par l'interrogation de différentes bases de
22 données.

23 Une première sélection après analyse des titres et élimination des doublons a réduit
24 la sélection à 26 articles pour lecture de résumé.

- 1 A la lecture des résumés, 14 articles correspondaient à nos critères.
- 2 Parmi les articles exclus :
- 3 ✓ 3 articles traitent exclusivement de l'antibiothérapie prénatale
 - 4 ✓ 1 article concernait une antibiothérapie spécifique, la triméthoprim-
5 sulfaméthoxazole en prophylaxie.
 - 6 ✓ 4 articles dont la problématique de recherche ne faisant pas le lien entre
7 antibiothérapie et obésité infantile.
 - 8 ✓ 2 articles étaient des opinions /éditoriaux
- 9
- 10 Nous n'avons pas de résumé disponible pour 2 articles. Nous avons décidé d'inclure
11 ces articles. **Nous avons donc 16 articles sélectionnés pour lecture complète.**
- 12 Après lecture complète des 16 articles, **6 articles ont été exclus :**
- 13 ✓ 5 articles correspondaient à des éditoriaux/commentaires
 - 14 ✓ 1 article ne rentre pas dans les critères d'inclusion. L'âge d'analyse des
15 enfants étaient de 3 à 18 ans.
 - 16 ✓ 1 article, fait un suivi d'enfant de 0 à 18 ans. Nous avons décidé d'inclure cet
17 article, étant donné le nombre limité d'articles répondant strictement aux
18 critères d'inclusion.



2

3 **Figure 6: Flowchart des articles sélectionnés**

4

1 **4 RESULTATS : L'antibiothérapie en pédiatrie et le risque de surpoids ou** 2 **obésité infantile.**

3 Le rôle clé des antibiotiques pour améliorer la santé est largement accepté,
4 cependant des effets non désirés associés à une utilisation massive ont été mises en
5 avant (50) (51), notamment l'émergence des bactéries multi-résistantes. Au-delà des
6 effets antibactériens, les antibiotiques ont été utilisés à des doses sub-
7 thérapeutiques comme facteur de croissance dans le monde animale. Les
8 antibiotiques ont montrés qu'ils peuvent promouvoir le gain de poids des animaux et
9 leur utilisation était largement répandus dans les années 50 (52). Ces dernières
10 années plusieurs études épidémiologiques ont cherché à explorer si l'antibiothérapie
11 durant les premières années de la vie peut être associée à des prises de poids plus
12 important plus tard.

13 Entre 2007 et 2017, une dizaine d'études observatoires regroupant plus de
14 500 000 sujets ont analysé l'impact de l'utilisation des antibiotiques au début de la
15 vie sur la prise de poids des individus plus tard. Les études ont lieu dans des
16 cohortes européens (Royaume Uni, Finlande, Danemark) ou nord-américaine (Etats
17 unis, Canada). Elles regroupent toutefois dans certains cas des sujets d'ethnicité très
18 variés. La période de prise d'antibiotiques est relativement comparable entre les
19 différentes études allant de 0-6 mois, 0-12 mois et 0-24 mois. Les suivis sur la prise
20 de poids ont été réalisés dans différents périodes à court terme avant les 24 mois
21 (53) (54) (55) ou bien durant l'enfance allant de 4 – 12 ans. Seule l'étude réalisée par
22 Li et al., 2017 (56) a fait un suivi de 0 à 18 ans. D'autres paramètres peuvent varier
23 en fonction des études telles que le mode d'enregistrement des données qui peuvent
24 provenir de base de données d'achat de médicament, de questionnaires remplis par
25 les sujets ou encore de questionnaires rétrospectives beaucoup moins fiable (57) Les

1 méthodes d'analyses que nous ne détaillerons pas ici peuvent aussi varier. Les
2 études sont plus ou moins rigoureuses en termes d'ajustement de facteurs
3 confondant tel que l'IMC des parents ou des sœurs et frères, le diabète gestationnel,
4 le mode d'accouchement ou encore les statuts socio-économiques qui peuvent tous
5 biaiser les résultats. A titre d'exemple Scott FI (58) et al., sur un cohorte de 21 714
6 sujet a pris le soins d'ajuster les analyses en fonction des paramètres mentionnés ci-
7 dessus alors que Saari et al., (53) ou encore Bailey et al., (59) ne disposent pas des
8 données tel que l'IMC des parents pour le premier et des données périnatales pour
9 le deuxième. Etant donné le nombre limité d'études, il n'est pas envisageable de
10 rajouter des filtres méthodologiques pour une sélection plus stricte des études.
11 Néanmoins ces études offrent, sur un large nombre de sujet, des données très
12 consistantes permettant de mettre en évidence la relation entre l'antibiothérapie et
13 des effets adverses sur la prise de poids durant l'enfance qui sont corroborés par des
14 études précliniques.

15

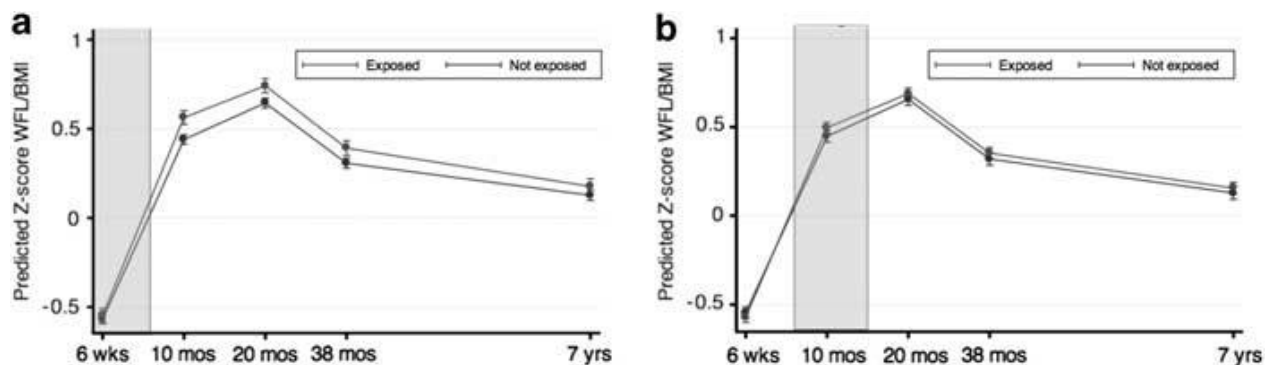
16 **4.1 L'antibiothérapie avant six mois quasi-systématiquement associé à une** 17 **augmentation du risque de l'obésité**

18 Malgré un nombre d'études limité, l'association entre une antibiothérapie avant
19 l'âge de 6 mois et une augmentation du risque de l'obésité apparait de manière
20 consistante entre les différentes études.

21 Une première cohorte danoise de 28354 sujets a cherché à démontrer l'impact
22 des facteurs environnementaux tel que le mode d'accouchement, l'IMC des mères ou
23 encore l'utilisation des antibiotiques sur le risque d'obésité infantile à 7 ans (60).
24 Alors qu'aucun d'effet significatif associé au voie d'accouchement a été observé,
25 l'utilisation des antibiotiques durant les 6 premiers mois de la vie résulte a une

1 augmentation de risque de surpoids chez des enfants dont les mères sont de poids
2 normale (OR: 1.54, 95% CI: 1.09–2.17).

3 Ces résultats ont été confortés dans une autre cohorte (Avon Longitudinal Study
4 of Parents and Children -ALSPAC) au Royaume Uni constitué de plus de 11 532
5 nourrissons avec un poids de naissance supérieur à 2500 g (61) (Figure 7). Les
6 auteurs ont analysé différentes tranches d'âge d'utilisation des antibiotiques (6 mois,
7 6–14 mois, 15–23 mois) et leur impact sur l'IMC à plusieurs âges (6 semaines, 10
8 mois, 20 mois, 38 mois and 7 ans). L'exposition à des antibiotiques durant les 6
9 premiers mois était dans cette étude aussi associée avec une augmentation du poids
10 corporel (augmentation de poids-pour-taille a +0.105 et +0.083 s.d unit a 10 et 20
11 mois, P=0.001 et P<0.001 respectivement ; IMC Z-score a 38 mois +0.067 unités
12 s.d, P=0.009, surpoids OR 1.22 38 mois, P=0.029).



13

14 **Figure 7: Influence de la fenêtre d'exposition aux antibiotiques sur la prise de poids.**

15 *Associations multivariable entre exposition aux antibiotiques (<6 mois- (a) & 6- 14*
16 *mois- (b)) et poids corporel (OMS poids pour taille Z-score <2 ans; IMC Z-score*
17 *>2ans). La fenêtre exposition aux antibiotiques est en représentée en gris claire.*

18 *Adapté de Transande et al., (2012)*

19 Murphy et al. (57) ont montré dans une étude rétrospective d'enfant âgés de 5-8
20 ans que la prise d'antibiotiques durant la première année de vie était associée à un

1 IMC plus élevé. Cette association a toutefois été observé uniquement chez les
2 garçons (+0,107 Kg.m(-2) P<0.0001) et pas chez les filles (-0,008 Kg.m(-2), P=0,75).
3 Cependant l'approche rétrospective utilisée dans cette étude fait appel à la mémoire
4 des parents sur une période de plus de 5 ans ce qui en fait une méthodologie limitée.

5 L'impact des antibiotiques sur le risque de l'obésité durant les six premiers mois
6 de la vie a été confirmé dans deux autres études nord-américains la même année
7 (59) (62) et dans une cohorte finlandaise l'année suivante (53). De manière
8 intéressante deux de ces études ont montré une association positive uniquement
9 dans le cas d'utilisation d'antibiotiques à large spectre avant six mois. L'utilisation de
10 macrolides semble avoir des effets très prononcés sur le risque lié à l'obésité (53)
11 (59). Une autre observation pertinente concerne l'association de l'obésité et
12 antibiothérapie uniquement observée chez les garçons par Murphy et al. (57). Cela a
13 été confirmé dans la cohorte canadienne décrite par Azad et al. (62). De même,
14 Saari et al. (53) ont étudié une cohorte d'environ 12000 enfants avec des proportions
15 similaires de filles et garçons. Les analyses montrent des effets significatifs chez les
16 deux sexes avec toutefois un effet plus important chez le genre masculin. Une des
17 explications concernant les différences entre sexe en clinique pourrait être le fait que
18 les garçons soient exposés plus tôt et plus souvent aux antibiotiques (53). Ces
19 observations cliniques ont en outre était confirmées par une étude préclinique qui
20 relate aussi un effet plus prononcé des antibiotiques sur la croissance des
21 souriceaux male comparés à leurs congénères femelles (63).

22 Plus récemment dans une cohorte anglaise de 21714 enfants 6,4% des enfants
23 étaient obèse à l'âge de 4 ans (58). Les auteurs confirment une fois de plus que
24 l'antibiothérapie était associé à une augmentation du risque de l'obésité à 4 ans
25 (odds ratio [OR] = 1.21; 95% Intervalle de confiance [IC]: 1.07-1.38). De manière

1 étonnante Gerber et al., (54) n'ont pas conclus, comme les études précédentes, a un
2 effet de l'antibiothérapie avant six mois d'âge. Toutefois cette publication a fait l'objet
3 d'une réponse avec une analyse des données concluant à un effet positif des
4 antibiotiques sur le risque de l'obésité (64).

5 Même dans un contexte géographique où la fréquence d'antibiothérapie n'est pas
6 très élevée comme les Pays bas, les mêmes associations avant l'âge de six mois ont
7 été mises en avant (55).

8 A l'exception d'une étude (56), dans l'ensemble des dix études publiées (Tableau
9 2) qui ont analysé spécifiquement l'effet des antibiotiques sur le risque de l'obésité
10 avant l'âge de 6 mois, nous pouvons conclure que cet outil thérapeutique semble
11 induire une perturbation dans le développement de l'enfant qui résulte à une
12 altération de son métabolisme associée à une prise de poids plus importante. Deux
13 études démontrent clairement que l'utilisation des antibiotiques à large spectre est à
14 éviter du fait qu'ils ont un effet accru sur le potentiel risque lié à l'obésité (53). Durant
15 cette période le microbiote, en cours d'implémentation, est très fragile et susceptible
16 à tout type de perturbation (65) (55). De plus le tube digestif et le système
17 métabolique est en cours de maturation et donc une altération du microbiote et de
18 son activité dans cette période pourrait avoir des conséquences importantes sur le
19 développement du bébé. Nous discuterons plus bas du rôle potentiel du microbiote
20 sur le métabolisme et l'obésité.

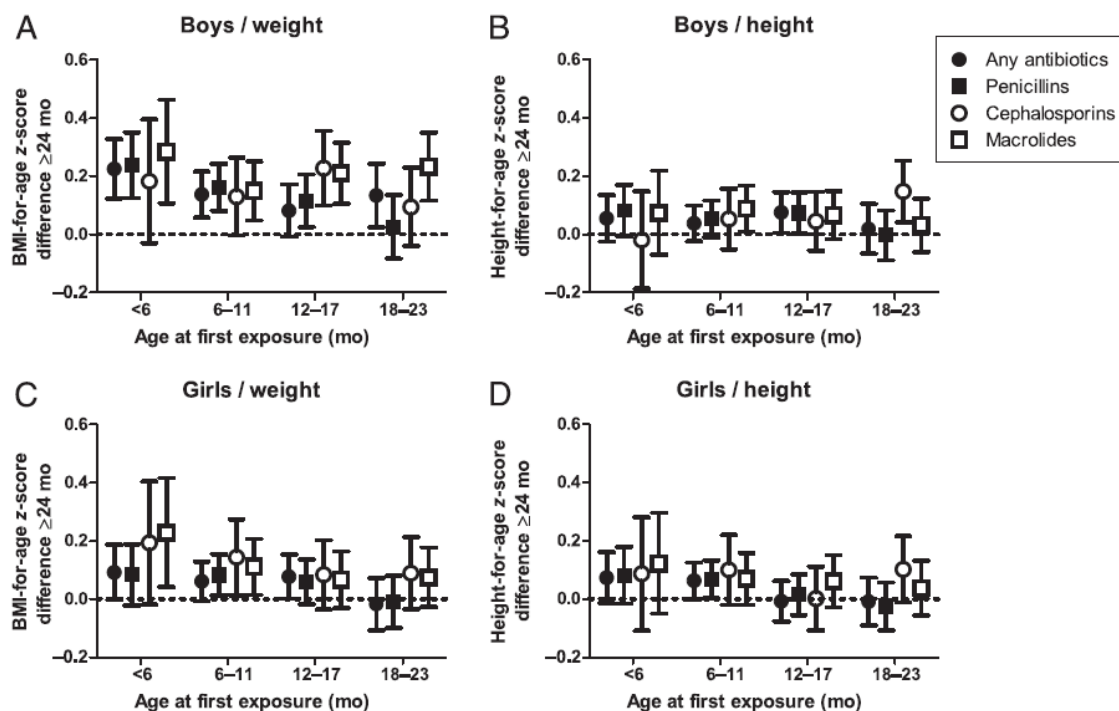
21

22 **4.2 Des effets sur le risque de l'obésité plus modérés au-delà de six mois et** 23 **dépendants de la fréquence d'utilisation et du type d'antibiotiques.**

24 Dans la liste des dix études mentionnées plus haut (Tableau 2) deux n'ont pas
25 évalué l'effet de l'antibiothérapie au-delà des six mois (60) (54). Parmi les huit études

1 restantes, deux n'ont pas trouvé d'association avec le risque d'obésité (61) (56) pour
2 une prise d'antibiotique au-delà de 6 mois. Deux études ont fait une analyse sur la
3 période de 0-12 mois et trouvé des associations uniquement chez les garçons (57)
4 (62). Ces deux études n'ont pas intégré la fréquence des prescriptions.

5 Deux études qui ont fait des analyses distincts des périodes avant et après six
6 mois tout en stratifiant les sujet en fonction du nombre d'expositions sont arrivés à la
7 même conclusion (53) (55) à savoir qu'après six mois plusieurs expositions aux
8 antibiotiques est nécessaires pour pouvoir faire une association avec le risque
9 d'obésité. La cohorte finlandaise relate une expositions >1 pour des enfant âgés de
10 plus de 6 mois (53). La cohorte néerlandaise fait référence à >2 expositions pour la
11 deuxième année de l'enfant. Ces deux études relatent aussi un effet lié aux types
12 d'antibiotiques qui est plus prononcé pour l'utilisation des macrolides (53) et les Beta-
13 lactamines (55). Mbakawa et al.,(55) montre aussi qu'au-delà de 2 ans aucune
14 association avec l'obésité ne sort significativement des analyses (Figure 8).



1
 2 **Figure 8: Effet des antibiotiques sur le risque de l'obésité est dépendant du type**
 3 **d'antibiotique.** *Différence ajustée des moyennes (95% IC) pour IMC & Taille/âge à de 24*
 4 *mois (âge médian) entre les enfants exposés ou non-exposés aux antibiotiques (Ligne zero) et*
 5 *classifiés par âge et premier expositions aux antibiotiques. A et B, garçon; C et D, filles.*
 6 *Adapté de Saari et al.*

7
 8 Deux autres études, réalisées sur la période de 0 à 24 mois démontrent que sur
 9 cette période la fréquence d'expositions aux antibiotiques est un élément clé pouvant
 10 influencer la programmation métabolique des nouveaux nés (59) (58). Dans la
 11 cohorte américaine le nombre d'exposition seuil associé à un risque accru d'obésité
 12 est de ≥ 4 pendant les 2 premières années de la vie (59). Les auteurs insistent sur
 13 l'amplification en cas d'utilisation d'antibiotiques à large spectre. L'étude sur la
 14 cohorte britannique a montré que plus l'enfant est exposé a des antibiotiques durant
 15 la période de 0-24 mois, plus la probabilité qu'il soit obèse à 4 ans augmente :L'OR
 16 augmente avec une exposition répétées aux antibiotiques: pour 1-2 prescriptions, OR

1 = 1.07 (95% IC, 0.91-1.23); pour 3-5 prescriptions, OR = 1.41 (95% IC, 1.20-1.65); et
2 pour 6 ou plus de prescriptions, OR = 1.47 (95% IC, 1.19-1.82) (58).

3 Après le sevrage à 6 mois, le microbiote de l'enfant se complexifie et donc
4 devient en quelque sorte moins fragile à l'agression des antibiotiques. Néanmoins les
5 études ici montrent qu'une association avec le risque d'obésité reste très importante
6 notamment lorsqu'il y a une exposition répétée durant les deux premières années.
7 Ces études confirment aussi que le choix du type d'antibiotique peut être crucial pour
8 éviter un risque potentiel d'obésité. Les macrolides sont mis en avant dans plusieurs
9 études. La pharmacocinétique d'élimination de ces derniers passe par les sels
10 biliaires, aux contraires de l'amoxicilline ou les céphalosporines qui eux sont éliminés
11 par les reins. Ce qui peut permettre aux macrolides d'interférer avec le microbiote
12 via le cycle entéro hépatique.

13

14 **4.3 Est-ce les infections ou les antibiotiques via le microbiote qui serait le** 15 **facteur clé dans le processus de programmation métabolique ?**

16 Toutes les études décrites plus haut mettent en avant le rôle prééminent des
17 antibiotiques dans le phénomène mondial de l'obésité en spéculant sur leurs effets
18 délétères sur le microbiote, considéré comme un acteur du métabolisme.

19 Cependant une récente étude a cherché à démontrer que toutes les corrélations
20 observés ci-dessus était plus le fruit des infections eux même qu'un effet direct des
21 antibiotiques (56). Cette étude a utilisé une cohorte nord-américaine établie entre
22 1997 et 2013 sur une population de 260556 sujets. Elle démontre une augmentation
23 significative du risque de l'obésité chez les enfants qui ont des infections sans
24 utilisation d'antibiotiques comparées à des enfants sans infection. L'étude montre
25 aussi un effet dose-réponse entre le nombre d'infection et le risque de l'obésité.

1 Selon leurs analyses, en comparant des enfants avec des infections non traités et
2 des enfants ayant une antibiothérapie, il n'y a pas plus de risque d'obésité chez les
3 enfants ayant eu une antibiothérapie. Bien qu'ayant été réalisée sur une grosse
4 cohorte, cette étude, comme le suggère les auteurs, demande à ce que d'autres
5 investigations confirment cette hypothèse. Les études décrites plus haut apportent
6 beaucoup d'éléments concordant comme la convergence des résultats, les effets
7 dose-réponse, le type d'antibiotiques associés aux mécanismes potentiels via le
8 microbiote. Tous cela dans différents contextes géographiques et des méthodes et
9 approches différents. L'étude de Li et al., (56) soulève des interrogations mais
10 demande à être confirmée par d'autres études dans des contextes différents.

1 **Tableau 2: Synthèse des études ayant étudié le lien entre l'antibiothérapie en pédiatrie et le risque de l'obésité infantile**

Etude	Cohorte	Prise AB	Suivi IMC	Géographie	Positive >6m	Positive <6m	Commentaires
Ajslev TA (2011)	28354	0-6 m	7 ans	Danemark	OUI Conditionnel	ND	Uniquement si les mamans sont de poids normal. Un effet opposé est observé si les mamans sont en surpoids ou obèses
Trasande L (2013)	11532	0-24 m	6 sem/ 10 m/ 20m, 38m et 7 ans	Royaume Uni	OUI	NON	une antibiothérapie avant l'âge de 6 mois montre systématiquement une augmentation du poids entre 10 et 38 mois.
Murphy R (2014)	74946	0-12 m	5-8 ans	18 Pays	OUI Conditionnel	OUI Conditionnel	Uniquement chez les garçons
Balley LC (2014)	64850	0-23 m	24-59 m	Etats Unis	OUI Conditionnel	OUI Conditionnel	Avant 6 six mois uniquement les AB à large spectre montrent une association. Après 6 mois, seulement si ≥ 4 expositions le risque augmente. Effet prononcé avec les AB à large spectre.
Azad MB (2014)	1047	0-12m	9ans & 12ans	Canada	OUI Conditionnel	OUI Conditionnel	Uniquement chez les garçons
Saar A (2015)	12062	0-24 m	24 m	Finlande	OUI	OUI Conditionnel	Effet plus prononcé chez les garçon. Après 6 mois, une exposition multiple aux AB est nécessaire. Effet prononcé des Macrolides.
Gerber JS (2016)	38522	0-6 m	6m à 7 ans	Etats Unis	NON*	ND	Pas d'association statistiquement significatif. * Résultats contestés par Esposito S (2016) qui a démontré un effet positif et un effet lié à la fréquence.
Mbakwa CA (2016)	979	0-10 ans	0-10 ans	Pays Bas	OUI	OUI Conditionnel	Effet observé dans la deuxième année si >2 exposition. Pas d'effet après 2 ans. Pour les AB spectre large, une exposition suffit alors les AB à spectre restreint plus de 2 exposition est nécessaire.
Scott FI (2016)	21714	0-6 m	4 ans	Royaume Uni	OUI Conditionnel	OUI Conditionnel	La corrélation avec l'obésité à 4 ans augmente proportionnellement avec le nombre d'expositions aux AB: 1-2 < 3-5 < 6
LI DK (2017)	260556	0-12m	0-18 ans	Etats Unis	NON	NON	Infection durant l'enfance associée à une augmentation du risque d'obésité infantile. Pas le cas pour l'antibiothérapie.

2

1 **5 DISCUSSION ET CONCLUSIONS**

2 Dans l'ensemble des études analysées ci-dessus, le rôle très probable du
3 microbiote liant l'antibiothérapie à l'obésité est quasi systématiquement mise en avant
4 par les auteurs. De ce fait nous avons exploré, dans le cadre de la discussion, la
5 littérature sur le rôle potentiel de cet organe métabolique sur l'obésité. Le potentiel
6 bénéfique de ce qu'on appelle communément les alicaments tel que les pro-prébiotiques
7 seront commenté avant la conclusion.

8

9 **5.1 Le microbiote intestinal et son rôle potentiel dans l'obésité**

10 *5.1.1 L'équilibre fragile du microbiote durant la première année de la vie.*

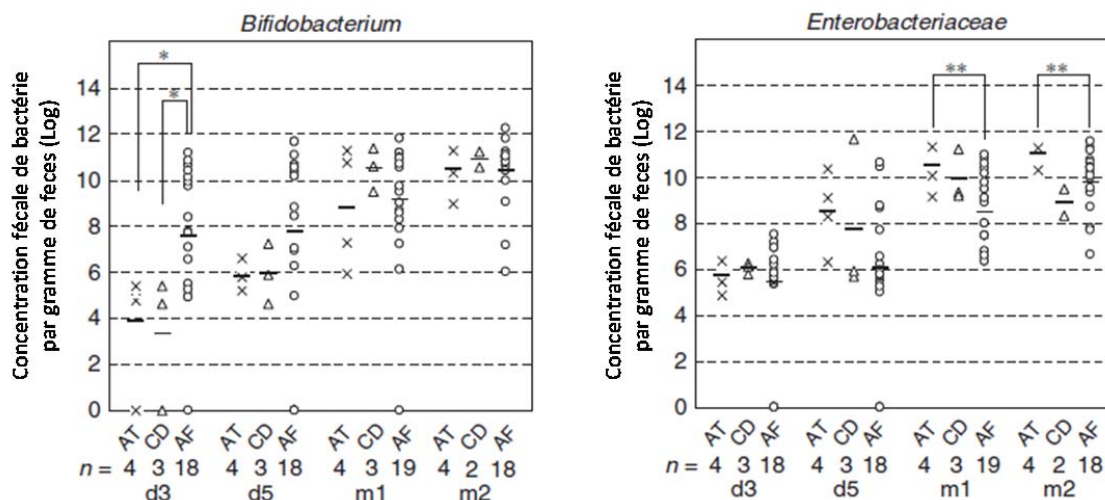
11 Le tube digestif contient une large population de 10^{13} à 10^{14} microorganismes désignée
12 par le terme de microbiote intestinal. Il contient 10 fois plus de cellules, plus de 100 fois
13 le nombre de gènes présents dans le génome humain (66). Le microbiote est considéré
14 comme un véritable organe microbien pour l'hôte (67). La colonisation massive du tube
15 digestif commence à la naissance de l'enfant. Cette colonisation se fait par le microbiote
16 vaginal et surtout fécal de la mère. En effet le tube digestif du nouveau-né est colonisé
17 notamment par des entérobactéries et des bifidobactéries d'origine fécale (68).

18 Le mode d'accouchement peut influencer la composition du microbiote du nourrisson.
19 On observe des changements de la composition bactériennes chez des bébés césarisés
20 par rapport aux bébés nés par voie basse comme par exemple une diminution des
21 bifidobactéries (69).

22 Le mode d'alimentation de l'enfant après la naissance a un effet majeur sur la
23 composition de son microbiote. Les enfants allaités ont un microbiote moins diversifiée,
24 dominée par le genre *Bifidobacterium* (67). Certains évènements de la vie ont une

1 influence majeure sur la population microbienne de l'intestin et c'est notamment le cas
 2 avec la prise d'antibiotiques. Tanaka et al. (65) ont suivi l'effet délétère des traitements
 3 antibiotiques sur l'implémentation du microbiote intestinale. En comparaison à des
 4 enfants qui ne reçoivent pas de traitement, il y a notamment une diminution du taux de
 5 bifidobactéries alors que les bactéries dites à « gram négatif » peuvent proliférer plus
 6 rapidement (Tableau 3). Cette étude montre que des composants majeurs du microbiote
 7 comme les bifidobactéries représentant jusqu'à 90% de la totalité du microbiote chez le
 8 nourrisson allaité sont altérés par un traitement d'antibiotique. D'autres études plus
 9 récentes montrent que l'effet des antibiotiques diminue significativement la diversité du
 10 microbiote tout en augmentant la prévalence des gènes d'antibiorésistance (70) (71).

11



12

13 **Tableau 3: L'antibiothérapie altère le microbiote des nourrissons.**

14 *Effet du traitement d'antibiotiques (AT) et naissance par césarienne (CD) sur le*
 15 *microbiote des nourrissons durant les premiers instants de la vie (d3= 3^{ème} jours, d5=*
 16 *5^{ème} jours, m1= 1^{er} mois, m2= 2^{ème} mois. AF: enfants nés à terme sans traitement*
 17 *d'antibiotiques) d'après Tanaka et al 2009. Les résultats correspondent à des*

1 concentrations bactériennes dans le microbiote fécal de deux grandes familles
2 bactériennes : *Bifidobacterium* (gauche) et *Enterobacteriaceae* (droite). Echelle
3 logarithmique.

4

5 5.1.2 L'équilibre du microbiote et son association avec la santé

6 La présence permanente d'une importante biomasse bactérienne exerce des
7 effets physiologiques pour la plupart bénéfiques. Il existe un nombre très abondants
8 d'études publiées démontrant une association entre l'équilibre du microbiote et la santé
9 chez l'adulte. Ces études comparent le microbiote d'individus sains et ceux d'individus
10 diagnostiqués pour une maladie donnée. Le déséquilibre du microbiote appelé dysbiose
11 a été associé à des maladies directement liées au tube digestif comme l'intestin du
12 côlon irritable ou la maladie de Crohn ou encore les coliques du nourrisson. D'autres
13 maladies plus systémique comme les cancers, l'athérosclérose, l'autisme, des maladies
14 du foie, le diabète, l'allergie et encore l'obésité ont aussi été associé avec le microbiote
15 (72) (73).

16 Le lien entre l'obésité et le microbiote a suscité énormément d'intérêt ces
17 dernières années. Les premières études ont montré depuis le milieu des années 2000
18 un lien entre le microbiote et l'obésité. Ley et al., ont montré que la proportion d'une
19 famille bactérienne, les *Bacteroidetes* était diminuée dans le microbiote de personnes
20 obèses par rapport à des adultes minces (74). Depuis cette publication pionnière, un
21 nombre important d'études ont analysé le lien entre le microbiote et l'obésité sans pour
22 autant arriver à un consensus concernant les composants clés du microbiote qui sont
23 systématiquement lié à l'obésité. C'est probablement dû aux caractéristiques cliniques
24 et alimentaires très variés entre les études mais aussi des méthodes d'analyse du

1 microbiote en constante évolution (75). Cependant l'intérêt du microbiote pour l'obésité
2 reste important car différents mécanismes ont été mise en avant dans des modèles
3 précliniques et une étude clinique a démontré via la transplantation du microbiote que ce
4 dernier pourrait avoir un rôle causatif sur le métabolisme des patients (76).

5 Dans le contexte pédiatrique, Kalliomaki *et al*; (77) ont démontré que le
6 microbiote durant la première année de vie pourrait contenir des marqueurs prédicteurs
7 de l'obésité. En effet ces derniers ont analysé rétrospectivement la composition du
8 microbiote d'enfants âgés de 7 ans en surpoids et normo-pondérale. L'analyse
9 rétrospective montre que lorsque ces derniers avaient moins d'un an (Tableau 4) les
10 enfants normo-pondérale avaient deux fois plus de bifidobactéries et plus de deux fois
11 moins de l'espèce bactérienne de *Staphylococcus aureus* que les enfants en surpoids.
12 La configuration de cette étude est unique car c'est très complexe dans une étude de
13 conserver des échantillons fécaux des bébés de moins de un an et ensuite d'avoir un
14 suivi sur une période de sept ans tout en étant capable de constituer des groupes
15 d'individus sur la base des critères cliniques. De ce fait il n'y pas eu d'autres
16 investigations pour confirmer les données de Kalliomaki et al (2008).

Microbiote 1 ^{er} année de vie	Normo-pondérale Age = 7ans/n=24	Surpoids Age = 7ans/n=25
<i>Bifidobactérie</i> (célule/g fèces)	2.19 x 10 ⁹	0,27 x 10 ⁶
<i>Staphylococcus aureus</i> (célule/g fèces)	1.2 x 10 ⁹	0,64 x 10 ⁶
	*p=0,02	*p=0,013

1
2 **Tableau 4: Potentiel lien entre le microbiote au début de la vie et le risque de**
3 **l'obésité (Adapté de Kalliomaki 2008).** *Une analyse rétrospective du microbiote durant*
4 *la première année de vie d'enfants en surpoids ou normo-pondérale à l'âge de 7 ans a*
5 *été réalisée.*

6
7 5.1.3 Les capacités métaboliques et régulatrices du microbiote en font un acteur clé
8 dans le mécanisme de l'obésité.

9
10 Plusieurs études notamment dans des modèles animales mettent en évidence le
11 concept d' « origine développementale de la santé » qui s'explique par des
12 changements irréversibles dans la structure des tissus, l'expression de gènes et des
13 fonctions physiologiques au début de la vie avec comme conséquence un effet à long
14 terme sur la santé de l'adulte comme par (25). Le microbiote intestinal, décrit comme un
15 organe métabolique, et dont l'équilibre et la fonction sont fragiles au début de la vie,

1 pourrait être un facteur déterminant.

2 Des changements du microbiote affecteraient sa capacité métabolique et celle de
3 recycler l'énergie non digestible du régime (78). Effectivement parmi les grandes
4 fonctions du microbiote, la conversion consiste en une métabolisation des composants
5 alimentaire d'origine végétale qui ne sont pas dégradés par les enzymes digestives de
6 l'hôte et atteignent intacts les parties basses du tube digestif. Là, les bactéries
7 produisent des molécules importantes, telles que des acides gras à chaînes courtes
8 (AGCC) (79). Les colonocytes absorbent de 90 à 95% des AGCC produits dans l'intestin
9 (80) (81). Une fois absorbés, les AGCC sont métabolisés dans 3 sites principaux : (i) les
10 cellules épithéliales coliques (ii) les cellules hépatiques et (iii) les cellules musculaires
11 (82). Les AGCC peuvent aussi induire la sécrétion d'hormones intestinales comme le
12 peptide YY par les cellules entéroendocrines qui agit ensuite sur la régulation de la prise
13 alimentaire (83).

14 Il a aussi été démontré que le microbiote intestinale est capable de diminuer
15 l'expression du FIAF (Fasting-induced adipose factor) protéine(84). Cette protéine
16 fonctionne comme un inhibiteur de la lipoprotéine lipase (LPL), l'inhibition de la FIAF
17 mène donc à une augmentation du stockage des lipides dans le tissu adipeux (85). Le
18 microbiote peut aussi interférer avec le métabolisme de l'hôte via son rôle dans le
19 recyclage des acides biliaires (85).

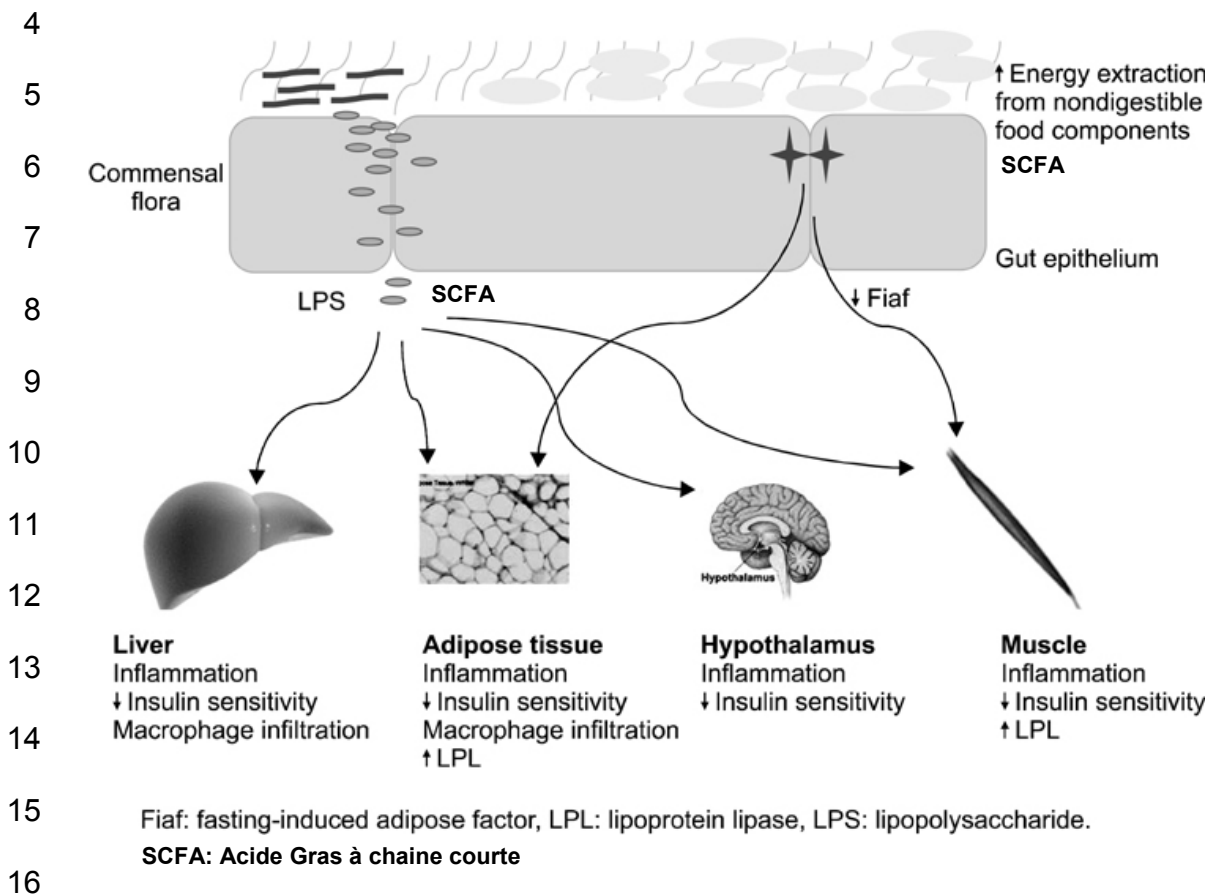
20 Certaines études ont montré une corrélation entre le déséquilibre du microbiote
21 observée chez les personnes obèses et une situation d'inflammation, soit directement
22 au niveau de l'intestin, soit au niveau périphérique par une augmentation d'endotoxines
23 dans le sang(86). Le rôle du microbiote et de l'inflammation a été renforcé dans des

1 modèles précliniques. Des infusions d'endotoxines(Lipopolysaccharides) pendant 4
2 semaines chez la souris dégrade la tolérance au glucose et augmente l'adiposité des
3 animaux (87). La dysbiose intestinale observée est associée à une diminution du
4 nombre de bifidobactéries dans le microbiote, or il a été montré que ces bactéries
5 peuvent ainsi ont un rôle protecteur contre l'inflammation à bas bruit associée à l'obésité
6 et à la résistance à l'insuline (87). Et comme il a été décrit plus haut le traitement
7 d'antibiotique peut significativement diminuer le niveau de bifidobactéries chez les
8 nourrissons(65).

9 Dans l'ensemble le microbiote pourrait impacter sur le métabolisme de l'hôte par
10 plusieurs mécanismes (Figure 9) son rôle causative a été mise en avant dans plusieurs
11 travaux de transplantation de microbiote. Cela a été répété et confirmé plusieurs fois
12 dans des modèles animales (78) et plus récemment confirmé dans des études chez
13 l'homme adulte (75). Dans un contexte pédiatrique, le microbiote est très instable et
14 vulnérable à son environnement. Toute perturbation du microbiote dans cette période
15 pourrait affecter le métabolisme de manière importante et irréversible.

16 Des études récentes, en modèle animal, ont a mis en avant, spécifiquement
17 comment l'altération du microbiote par les antibiotique pourrait avoir un lien directe avec
18 l'obésité (63) (88) (78). Dans ces études réalisées chez les murins, il a été démontré
19 que l'effet des antibiotiques passe non seulement par une augmentation du nombre de
20 calories associé à un changement hormonale pouvant réguler les phénomènes de
21 satiété mais aussi à une modification du microbiote lui permettant de plus efficacement
22 dégrader les carbohydrates et ainsi apporter plus AGCC (88) (78). Une étude récente a
23 aussi montré que le caractère obèsogène induit par les antibiotiques sur le microbiote
24 était transférable via des expériences de transplantation de microbiote chez d'autres

1 souris (63). Ces types d'étude nous amène à questionner les conclusions faite dans le
 2 cadre de l'étude de LI et al., (56) qui stipule que c'est plus les infections que
 3 l'antibiothérapie qui aurait un lien avec l'obésité.



17 **Figure 9: Rôle du microbiote sur l'obésité et le métabolisme (adapté de sook-Park JI 2013**

18 **pghn.org)**

19 **5.2 Les probiotiques et prébiotiques peuvent t-ils modérer l'effet des**
 20 **antibiotiques**

21 Les probiotiques et prébiotiques sont souvent présenté comme des modulateurs
 22 du microbiote capable de la maintenir dans un état équilibré en cas de maladie ou autre
 23 perturbations (89). Sur cette base, ils peuvent être considéré comme des outils

1 intéressant en préventive ou curative en cas de traitement d'antibiotiques permettant de
2 maintenir un microbiote sain.

3 Le probiotique est défini par l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de
4 l'alimentation, de l'environnement et du travail) comme un micro-organisme vivant qui
5 lorsqu'il est administré en quantité suffisante, exerce un effet bénéfique pour la santé de
6 l'hôte. Les probiotiques toutefois ont un effet restreint sur l'équilibre du microbiote et qui
7 se limite souvent à la colonisation du tube digestif par la souche probiotique ingérée. Il
8 est difficile d'envisager d'atténuer l'effet délétère des antibiotiques tant il est important.
9 D'autres part les bactéries probiotiques peuvent eux même être sensibles aux
10 antibiotiques ce qui pourrait affecter leur efficacité dans le tube digestif. A date, seule la
11 levure *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 qui n'est pas sensible aux antibiotiques a
12 montré de propriétés intéressantes pour prévenir les diarrhées associées aux
13 antibiotiques (90). Cette souche de levure, largement prescrite chez l'adulte en France,
14 semble posséder des propriétés stabilisatrices du microbiote qui lui permet de limiter les
15 effets adverses. Cependant il n'y a pas d'études qui garantissent leur utilisation chez
16 les nouveaux nés.

17 Les prébiotiques sont généralement des oligosaccharides constitués
18 approximativement de deux à vingt unités de sucre. Ils échappent à la digestion dans
19 l'intestin grêle et sont des substrats potentiels pour certaines bactéries comme
20 notamment les Bifidobactéries. L'effet des prébiotiques sur le microbiote des
21 nourrissons est largement documenté (91). Ils tendent à moduler le microbiote pendant
22 les premières années de vie afin que ce dernier ressemble le plus au microbiote de
23 référence qui est celui des bébés nourris aux seins (91). Néanmoins, à date, il n'y pas
24 d'étude qui montre leurs efficacités dans un contexte d'utilisation d'antibiotiques. D'autre

1 part il n'existe pas de format en forme de sachets avec des doses adaptés pour le
2 biberon.

3 Globalement il y a un manque d'étude pour prouver l'efficacité des pro-
4 prébiotiques dans un contexte d'antibiothérapie chez l'enfant et d'autres part il n'existe
5 pas de produits adaptés pour cette population cible.

6

7 **5.3 Conclusions**

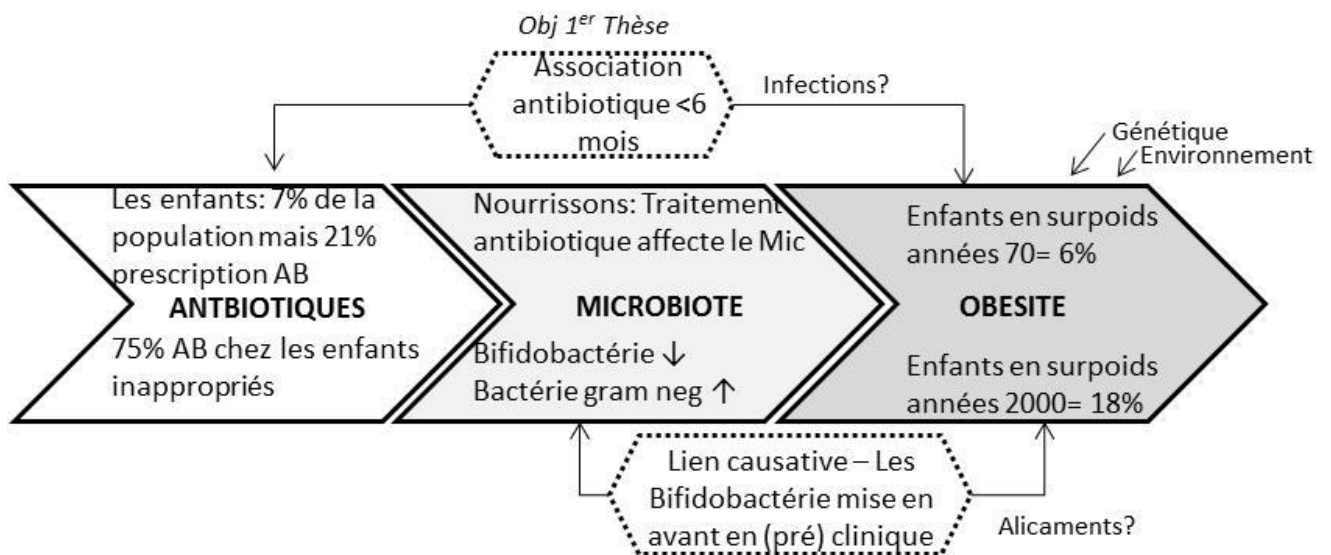
8 Cette synthèse de la littérature nous a permis de mettre en évidence une
9 corrélation importante entre la prise d'antibiotiques et le risque de surpoids ou obésité
10 infantile. Cette association est encore plus probante lorsque les prises d'antibiotiques
11 ont lieu dans les six premiers mois de la vie. Nous avons vu que (i) les prescriptions
12 d'antibiotiques sont très importants chez les enfants, (ii) les antibiotiques affectent de
13 manière importante le microbiote intestinale-notamment les bifides chez les nourrissons,
14 (iii) il y a des preuves solides en précliniques que ces mêmes microbes de l'intestin
15 peuvent jouer un rôle très importants sur le système métaboliques des mammifères et
16 (iv) que les bifides semblent avoir un effet anti-obésité. L'équation serait bien trop simple
17 si elle se résumait à ces différents points comme décrit dans la Figure 10. Notamment
18 parce que (i) le microbiote ne se résume pas qu'aux seuls bifides, (ii) la plupart des
19 études mécanistique sur le microbiote et l'obésité ont été réalisé uniquement chez les
20 murins, (iii) que l'obésité et le surpoids sont les résultants de facteurs multiples et
21 complexes et que (iv) Li et al ont semé le doute en montrant qu'il s'agit plus d'une
22 association avec les infections qu'avec les prises d'antibiotiques.

23 Malgré les nombreuses études positives sur les associations antibiotiques et
24 obésités et la dynamique très forte sur l'impact des microbes sur notre système

1 métaboliques, il paraît, à date, difficile de statuer sur l'effet que pourrait avoir la
 2 prescription d'antibiotique au début de la vie sur la prise de poids et encore plus
 3 complexe de mettre en perspective un éventuel effet versus les autres facteurs
 4 environnementaux tel que la prise alimentaires ou les activités physiques.

5 Néanmoins le niveau de preuve est suffisamment important pour qu'on investisse
 6 dans la recherche sur cette thématique. D'autant plus que les nouvelles technologies
 7 permettent, de nos jours, des analyses très fines de l'évolution corporelle des
 8 nourrissons en parallèle de la dynamique du microbiote intestinale.

9



10
11

Figure 10: Synthèse de données analysées dans le cadre de la thèse

6 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. HAS Recommandations pour la pratique clinique. Surpoids et obésité de l'adulte septembre 2011.
2. Thibault H, Castetbon K, Rolland-Cachera M-F, Girardet J-P. Pourquoi et comment utiliser les nouvelles courbes de corpulence pour les enfants ? /data/revues/0929693X/v17i12/S0929693X10004185/ [Internet]. 2010 Oct 12 [cited 2017 Jan 6]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/276098>
3. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000 May 6;320(7244):1240–3.
4. OMS | Les normes de croissance de l'enfant [Internet]. WHO. [cited 2017 Mar 2]. Available from: <http://www.who.int/childgrowth/standards/fr/>
5. Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempé M, Tichet J, Rossignol C, Charraud A. Body Mass Index variations: centiles from birth to 87 years. *Eur J Clin Nutr*. 1991 Jan;45(1):13–21.
6. WHO | Obesity and overweight [Internet]. WHO. [cited 2017 Jan 24]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
7. OMS | Obésité de l'enfant: faits et chiffres [Internet]. WHO. [cited 2017 Mar 12]. Available from: <http://www.who.int/end-childhood-obesity/facts/fr/>
8. WHO | Facts and figures on childhood obesity [Internet]. WHO. [cited 2017 Jan 20]. Available from: <http://www.who.int/end-childhood-obesity/facts/en/>
9. http://www.roche.fr/content/dam/roche_france/fr_FR/doc/obepi_2012.pdf.
10. Rolland-Cachera M-F, Castetbon K, Arnault N, Bellisle F, Romano M-C, Lehingue Y, et al. Body mass index in 7-9-y-old French children: frequency of obesity, overweight and thinness. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes*. 2002 Dec;26(12):1610–6.
11. L'OBÉSITÉ ET L'ÉCONOMIE DE LA PRÉVENTION : OBJECTIF SANTÉ INDICATEURS-CLÉS – FRANCE, MISE A JOUR 2014.
12. Salanave B, Peneau S, Rolland-Cachera M-F, Hercberg S, Castetbon K. Stabilization of overweight prevalence in French children between 2000 and 2007. *Int J Pediatr Obes IJPO Off J Int Assoc Study Obes*. 2009;4(2):66–72.
13. Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, Emmett PM, Ness A, Rogers I, et al. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ*. 2005 Jun 11;330(7504):1357.

14. Röbl M, Knerr I, Keller KM, Jaeschke R, Hoffmeister U, Reinehr T, et al. [Obesity in children and adolescents and their parents. Correlation of standardized body mass index between patients, their parents and siblings from the multicentre APS data]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. 2008 Nov;133(47):2448–53.
15. Agras WS, Mascola AJ. Risk factors for childhood overweight. *Curr Opin Pediatr*. 2005 Oct;17(5):648–52.
16. Linabery AM, Nahhas RW, Johnson W, Choh AC, Towne B, Odegaard AO, et al. Stronger influence of maternal than paternal obesity on infant and early childhood BMI: The Fels Longitudinal Study. *Pediatr Obes*. 2013 Jun;8(3):159–69.
17. Heerwagen MJR, Miller MR, Barbour LA, Friedman JE. Maternal obesity and fetal metabolic programming: a fertile epigenetic soil. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 2010 Sep;299(3):R711–22.
18. Ozanne SE, Hales CN. Early programming of glucose-insulin metabolism. *Trends Endocrinol Metab* TEM. 2002 Nov;13(9):368–73.
19. Penfold NC, Ozanne SE. Developmental programming by maternal obesity in 2015: Outcomes, mechanisms, and potential interventions. *Horm Behav*. 2015 Nov;76:143–52.
20. Alfaradhi MZ, Ozanne SE. Developmental programming in response to maternal overnutrition. *Front Genet*. 2011;2:27.
21. Taylor PD, Poston L. Developmental programming of obesity in mammals. *Exp Physiol*. 2007 Mar;92(2):287–98.
22. Gillman MW, Rifas-Shiman S, Berkey CS, Field AE, Colditz GA. Maternal gestational diabetes, birth weight, and adolescent obesity. *Pediatrics*. 2003 Mar;111(3):e221-226.
23. Catalano PM, Thomas A, Huston-Presley L, Amini SB. Increased fetal adiposity: a very sensitive marker of abnormal in utero development. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Dec;189(6):1698–704.
24. Brophy S, Cooksey R, Gravenor MB, Mistry R, Thomas N, Lyons RA, et al. Risk factors for childhood obesity at age 5: Analysis of the Millennium Cohort Study. *BMC Public Health*. 2009 Dec 16;9:467.
25. Hanson MA, Gluckman PD. Developmental origins of health and disease: new insights. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008 Feb;102(2):90–3.
26. Vogels N, Posthumus DLA, Mariman ECM, Bouwman F, Kester ADM, Rump P, et al. Determinants of overweight in a cohort of Dutch children. *Am J Clin Nutr*. 2006 Oct;84(4):717–24.

27. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*. 2008 Jun 5;453(7196):783–7.
28. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med*. 1997 Sep 25;337(13):869–73.
29. The NS, Suchindran C, North KE, Popkin BM, Gordon-Larsen P. Association of adolescent obesity with risk of severe obesity in adulthood. *JAMA*. 2010 Nov 10;304(18):2042–7.
30. Steinberger J, Daniels SR. Obesity, Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Risk in Children. *Circulation*. 2003 Mar 18;107(10):1448–53.
31. Muntner P, He J, Cutler JA, Wildman RP, Whelton PK. Trends in Blood Pressure Among Children and Adolescents. *JAMA*. 2004 May 5;291(17):2107–13.
32. Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2002 Oct;40(4):441–7.
33. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med*. 2002 Mar 14;346(11):802–10.
34. Goran MI, Bergman RN, Avila Q, Watkins M, Ball GDC, Shaibi GQ, et al. Impaired glucose tolerance and reduced beta-cell function in overweight Latino children with a positive family history for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jan;89(1):207–12.
35. Wiegand S, Maikowski U, Blankenstein O, Biebermann H, Tarnow P, Grüters A. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity -- a problem that is no longer restricted to minority groups. *Eur J Endocrinol*. 2004 Aug;151(2):199–206.
36. Aye T, Levitsky LL. Type 2 diabetes: an epidemic disease in childhood. *Curr Opin Pediatr*. 2003 Aug;15(4):411–5.
37. Williams DP, Going SB, Lohman TG, Harsha DW, Srinivasan SR, Webber LS, et al. Body fatness and risk for elevated blood pressure, total cholesterol, and serum lipoprotein ratios in children and adolescents. *Am J Public Health*. 1992 Mar;82(3):358–63.
38. Dietz WH. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics*. 1998 Mar;101(3 Pt 2):518–25.
39. Morrison JA, Barton BA, Biro FM, Daniels SR, Sprecher DL. Overweight, fat patterning, and cardiovascular disease risk factors in black and white boys. *J Pediatr*. 1999 Oct;135(4):451–7.

40. Morrison JA, Sprecher DL, Barton BA, Waclawiw MA, Daniels SR. Overweight, fat patterning, and cardiovascular disease risk factors in black and white girls: The National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatr.* 1999 Oct;135(4):458–64.
41. Caprio S, Hyman LD, McCarthy S, Lange R, Bronson M, Tamborlane WV. Fat distribution and cardiovascular risk factors in obese adolescent girls: importance of the intraabdominal fat depot. *Am J Clin Nutr.* 1996 Jul;64(1):12–7.
42. Zalesin KC, Franklin BA, Miller WM, Peterson ED, McCullough PA. Impact of obesity on cardiovascular disease. *Med Clin North Am.* 2011 Sep;95(5):919–37.
43. Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocr Rev.* 2001 Feb;22(1):36–52.
44. Meyer AA, Kundt G, Steiner M, Schuff-Werner P, Kienast W. Impaired flow-mediated vasodilation, carotid artery intima-media thickening, and elevated endothelial plasma markers in obese children: the impact of cardiovascular risk factors. *Pediatrics.* 2006 May;117(5):1560–7.
45. Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European union November 2016.
46. ANSM-l'Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015.pdf.
47. Ansm Anses Consommation d'antibiotiques et resistance aux antibiotiques en France. Necessite d'une mobilisation determinee et durable nov2016.pdf.
48. Grandfils N, Sermet C. Question d'economie de la Sante. N 87 Dec 2004 La prescription d'antibiotiques chez le generalistes Evolution 1992-2002.
49. Cassir N, Di Marco J-N, Poujol A, Lagier J-C. [Underestimated impact of antibiotic misuse in outpatient children]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* 2012 Jun;19(6):579–84.
50. Roca I, Akova M, Baquero F, Carlet J, Cavaleri M, Coenen S, et al. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes New Infect.* 2015 Jul;6:22–9.
51. Spyridis N, Syridou G, Goossens H, Versporten A, Kopsidas J, Kourlaba G, et al. Variation in paediatric hospital antibiotic guidelines in Europe. *Arch Dis Child.* 2016 Jan;101(1):72–6.
52. Lassiter CA. Antibiotics as Growth Stimulants for Dairy Cattle: A Review1. *J Dairy Sci.* 1955 Oct 1;38(10):1102–38.
53. Saari A, Virta LJ, Sankilampi U, Dunkel L, Saxen H. Antibiotic Exposure in Infancy

and Risk of Being Overweight in the First 24 Months of Life. *Pediatrics*. 2015 Apr 1;135(4):617–26.

54. Gerber JS, Bryan M, Ross RK, Daymont C, Parks EP, Localio AR, et al. Antibiotic Exposure During the First 6 Months of Life and Weight Gain During Childhood. *JAMA*. 2016 Mar 22;315(12):1258–65.
55. Mbakwa CA, Scheres L, Penders J, Mommers M, Thijs C, Arts ICW. Early Life Antibiotic Exposure and Weight Development in Children. *J Pediatr*. 2016 Sep;176:105–113.e2.
56. Li D-K, Chen H, Ferber J, Odouli R. Infection and antibiotic use in infancy and risk of childhood obesity: a longitudinal birth cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Nov 1;
57. Murphy R, Stewart AW, Braithwaite I, Beasley R, Hancox RJ, Mitchell EA. Antibiotic treatment during infancy and increased body mass index in boys: an international cross-sectional study. *Int J Obes*. 2014 Aug 1;38(8):1115–9.
58. Scott FI, Horton DB, Mamtani R, Haynes K, Goldberg DS, Lee DY, et al. Administration of Antibiotics to Children Before Age 2 Years Increases Risk for Childhood Obesity. *Gastroenterology*. 2016 Jul;151(1):120–129.e5.
59. Bailey LC, Forrest CB, Zhang P, Richards TM, Livshits A, DeRusso PA. Association of Antibiotics in Infancy With Early Childhood Obesity. *JAMA Pediatr*. 2014 Nov 1;168(11):1063–9.
60. Ajslev TA, Andersen CS, Gamborg M, Sørensen TIA, Jess T. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *Int J Obes*. 2011 Apr;35(4):522–9.
61. Trasande L, Blustein J, Liu M, Corwin E, Cox LM, Blaser MJ. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int J Obes*. 2013 Jan;37(1):16–23.
62. Azad MB, Bridgman SL, Becker AB, Kozyrskyj AL. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. *Int J Obes* 2005. 2014 Oct;38(10):1290–8.
63. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, Alekseyenko AV, Leung JM, Cho I, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell*. 2014 Aug 14;158(4):705–21.
64. Esposito S. Early Antibiotic Exposure and Childhood Weight Gain. *JAMA*. 2016 Aug 2;316(5):541–541.
65. Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, Tateyama A, Tsubouchi M, Kiyohara C, et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2009 Jun;56(1):80–7.

66. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005 Mar 25;307(5717):1915–20.
67. Campeotto F, Waligora-Dupriet A-J, Doucet-Populaire F, Kalach N, Dupont C, Butel M-J. [Establishment of the intestinal microflora in neonates]. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007 May;31(5):533–42.
68. Tannock GW, Fuller R, Smith SL, Hall MA. Plasmid profiling of members of the family Enterobacteriaceae, lactobacilli, and bifidobacteria to study the transmission of bacteria from mother to infant. *J Clin Microbiol*. 1990 Jun;28(6):1225–8.
69. Grönlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999 Jan;28(1):19–25.
70. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Mar 15;108 Suppl 1:4578–85.
71. Yassour M, Vatanen T, Siljander H, Hämmäläinen A-M, Härkönen T, Ryhänen SJ, et al. Natural history of the infant gut microbiome and impact of antibiotic treatment on bacterial strain diversity and stability. *Sci Transl Med*. 2016 Jun 15;8(343):343ra81.
72. Sekirov I, Gill N, Jogova M, Tam N, Robertson M, de Llanos R, et al. Salmonella SPI-1-mediated neutrophil recruitment during enteric colitis is associated with reduction and alteration in intestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2010 Jan;1(1):30–41.
73. Martinez KB, Pierre JF, Chang EB. The Gut Microbiota: The Gateway to Improved Metabolism. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016 Dec;45(4):601–14.
74. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006 Dec 21;444(7122):1022–3.
75. Zoetendal EG, Rajilic-Stojanovic M, de Vos WM. High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. *Gut*. 2008 Nov;57(11):1605–15.
76. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JFWM, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012 Oct;143(4):913–916.e7.
77. Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr*. 2008 Mar;87(3):534–8.
78. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An

obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006 Dec 21;444(7122):1027–31.

79. Macfarlane GT, Macfarlane S. Fermentation in the human large intestine: its physiologic consequences and the potential contribution of prebiotics. *J Clin Gastroenterol*. 2011 Nov;45 Suppl:S120-127.
80. Cuff MA, Lambert DW, Shirazi-Beechey SP. Substrate-induced regulation of the human colonic monocarboxylate transporter, MCT1. *J Physiol*. 2002 Mar 1;539(Pt 2):361–71.
81. Ruppin H, Bar-Meir S, Soergel KH, Wood CM, Schmitt MG. Absorption of short-chain fatty acids by the colon. *Gastroenterology*. 1980 Jun;78(6):1500–7.
82. Wong JMW, de Souza R, Kendall CWC, Emam A, Jenkins DJA. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol*. 2006 Mar;40(3):235–43.
83. Engelstoft MS, Egerod KL, Holst B, Schwartz TW. A gut feeling for obesity: 7TM sensors on enteroendocrine cells. *Cell Metab*. 2008 Dec;8(6):447–9.
84. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Nov 2;101(44):15718–23.
85. Tilg H, Moschen AR, Kaser A. Obesity and the microbiota. *Gastroenterology*. 2009 May;136(5):1476–83.
86. De Bandt J-P, Waligora-Dupriet A-J, Butel M-J. Intestinal microbiota in inflammation and insulin resistance: relevance to humans. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011 Jul;14(4):334–40.
87. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007 Jul;56(7):1761–72.
88. Cho I, Yamanishi S, Cox L, Methé BA, Zavadil J, Li K, et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature*. 2012 Aug 30;488(7413):621–6.
89. Barendolts E. GUT MICROBIOTA, PREBIOTICS, PROBIOTICS, AND SYNBIOTICS IN MANAGEMENT OF OBESITY AND PREDIABETES: REVIEW OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2016 Oct;22(10):1224–34.
90. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol WJG*. 2010 May 14;16(18):2202–22.

91. Scholtens PAMJ, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2012;3:425–47.

AUTEUR : Nom : DENMAMODE

Prénom : Wardaa

Date de Soutenance : 06/07/2017

Titre de la Thèse : La prise des antibiotiques chez les nourrissons peut-elle contribuer au risque de l'obésité infantile ?

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Médecine générale

DES + spécialité : Médecine générale

Mots-clés : Obésité infantile, antibiothérapie, microbiote intestinale, études épidémiologiques

Résumé : *L'obésité et le surpoids deviennent des problèmes de santé publique majeure. Le nombre de nourrissons et de jeunes enfants en surpoids ou obèses dans le monde a augmenté de 10 millions de 1990 à 2013. L'utilisation d'antibiotique est extrêmement répandue chez les enfants en bas âges pour des raisons d'infections respiratoires ou de la sphère ORL. Les recommandations d'antibiothérapie visent depuis longtemps à diminuer l'utilisation massive de cet outil thérapeutique notamment en raison de l'émergence des pathogènes multi-résistants. Utilisé dans les années 50 comme facteurs de croissance dans le monde animale, les antibiotiques sont suspectés d'augmenter le risque de l'obésité infantile en altérant le microbiote intestinal. Les études récentes sur la transplantation du microbiote semblent de plus en plus démontrer son rôle causatif dans le développement de l'obésité. L'impact des antibiotiques sur le microbiote encore immature des nourrissons étant plus important, les conséquences sur le risque de l'obésité pourrait être encore plus élevés. Plusieurs études épidémiologiques regroupant plus de 500000 sujets ont évalué l'influence de l'antibiothérapie en pédiatrie sur la prise de poids. Ces études convergent sur le fait que l'exposition aux antibiotiques avant six mois semble être un facteur de risque pour l'obésité infantile alors que des expositions plus tardives ont un effet modéré. Le type d'antibiotique utilisé et la fréquence d'exposition semblent être des facteurs clés dans ce processus. Même s'il reste encore des questions en suspens, ces données nouvelles pourraient amener la communauté médicale à reconsidérer les raisons et fréquences des prescriptions chez les nourrissons. L'objectif principal de cette thèse vise à faire un état des lieux sur l'antibiothérapie durant les deux premières années de vie et son impact possible sur le risque de l'obésité infantile. Avant de conclure nous apporterons un éclairage sur le rôle du microbiote dans le processus de l'obésité.*

Composition du Jury :

Président : Monsieur Le Professeur Dominique Turck

Asseseurs :

Monsieur Le Professeur associé Patrick Lerouge

Monsieur Le Maître de conférence universitaire Nassir Messaadi

Directeur de Thèse :

Monsieur Le Docteur Phillipe Hannequart